HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 janvier 2015
6 avril 2016
21 juin 2017
15 mai 2019

ponatinib

ICLUSIG 15 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930020029)
Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimé(s) (CIP : 3400927419768)

ICLUSIG 30 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930047613)

ICLUSIG 45 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400927419829)

Laboratoire INCYTE BIOSCIENCES FRANCE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2015

ICLUSIG comprimés pelliculés 15 mg

B/60 (CIP : 34009 274 197 6 8)

ICLUSIG comprimés pelliculés 45 mg

B/30 (CIP : 34009 274 198 2 9)

Laboratoire ARIAD

DCI	ponatinib
Code ATC (2013)	L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :** **- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;** **- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »**

SMR	**Le service médical rendu d'ICLUSIG est important dans toutes les indications de l'AMM.**
ASMR	**En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.** **En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.** **En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**ICLUSIG est :** **- un traitement de première intention pour la LMC et la LAL Ph+ en cas de mutation T315I** **- un traitement de recours pour les patients LMC et la LAL Ph+ non mutés T315I.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	01/07/2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement de la prescription réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XE	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase
	L01XE24	ponatinib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités ICLUSIG 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le ponatinib, principe actif de ICLUSIG, est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) destiné au traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de leucémie lymphoblastique aiguë positive pour le chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Le dossier déposé initialement en été 2013 auprès de la Commission de la transparence a connu un report de son instruction suite à une supension temporaire de la commercialisation décidée par la FDA (en date du 31/10/13) et une révision du RCP pogrammée par l'EMA à la même période. Les motifs ayant conduit à ces décisions sont liés à une augmentation de l'incidence des atteintes vasculaires constatées lors du suivi de l'étude de phase II et d'une étude de phase III en cours en comparaison à l'incidence de ces événements lors des analyses initiales.

A l'issue de sa réévaluation (octobre 2014), l'EMA[1] a maintenu un rapport bénéfice risque favorable pour l'AMM. Les mesures post autorisation incluent la réalisation d'une étude de recherche de dose qui doit être réalisée chez des patients en phase chronique de LMC afin de déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG et évaluer la sécurité et l'efficacité d'une réduction de la posologie après avoir atteint une réponse cytogénétique majeure.

[1] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002193.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;

- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »

04 POSOLOGIE

« La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient.

La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards.
Envisager l'arrêt de ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours).

Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles sur une réduction de dose (en l'absence d'événements indésirables) chez les patients atteints de LMC en phase chronique (PC) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. Si une réduction de la posologie est envisagée, les facteurs suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du patient : risque cardiovasculaire, effets indésirables du traitement par ponatinib, délai d'obtention d'une réponse cytogénétique et taux de transcrits BCR-ABL (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). En cas de réduction de la posologie, une surveillance étroite de la réponse est recommandée.

Prise en charge des toxicités :
Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité hématologique et extra-hématologique. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être suspendu.

Chez les patients dont les effets indésirables se sont résolus, le traitement par Iclusig peut être ré-introduit et une augmentation de la dose, jusqu'à la dose journalière utilisée avant la survenue de l'effet indésirable, peut être envisagée si cela est cliniquement indiqué.
Pour une dose de 30 mg ou de 15 mg une fois par jour, il existe des comprimés pelliculés à 15 mg.

Myélosuppression
Les ajustements de la posologie en cas de neutropénie (PNN* < 1,0 x 10^9/l) et de thrombocytopénie (plaquettes sanguines < 50 x 10^9/l) non associées à la leucémie sont résumés dans le **Tableau 1** :

Tableau 1 - Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression

PNN* < 1,0 x 10^9/l ou plaquettes sanguines < 50 x 10^9/l	<u>Première apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l
	<u>Seconde apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l
	<u>Troisième apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès que le PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l

*PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles

Occlusion vasculaire
En cas de suspicion d'un évènement occlusif artériel ou veineux chez un patient, le traitement par Iclusig doit être immédiatement interrompu. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.4 et 4.8) après la résolution de l'événement occlusif artériel ou veineux.

L'hypertension peut favoriser le risque d'événements thrombotiques artériels. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée.

Pancréatite
Les modifications recommandées en cas de survenue d'effets indésirables affectant le pancréas sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Ajustements de la posologie en cas de pancréatite et d'augmentation des taux de lipase/amylase

Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase	Continuer de prendre Iclusig à la même dose.
Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement	Survenue avec 45 mg : • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN) Survenue avec 30 mg : • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN) Survenue avec 15 mg : • Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig
Pancréatite de grade 3	Survenue avec 45 mg : • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade < grade 2 Survenue avec 30 mg : • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade < grade 2 Survenue avec 15 mg : • Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig
Pancréatite de grade 4	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.

*LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses

Patients âgés
Sur les 449 patients ayant participé à l'étude clinique d'enregistrement d'Iclusig, 155 (35 %) avaient ≥ 65 ans. Par comparaison aux patients < 65 ans, les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables.

Insuffisants hépatiques
Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisants rénaux
L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. Iclusig n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≥ 50 ml/min devraient pouvoir recevoir Iclusig en toute sécurité sans avoir à en ajuster la dose. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Leucémie myéloïde chronique

L'objectif du traitement médicamenteux de la LMC est de retarder le passage de la phase chronique (PC) à la phase accélérée (PA), puis à la phase (ou crise) blastique (CB). Les traitements historiques de la LMC étaient des agents non spécifiques à visée palliative, excepté l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse) qui est à visée curative, mais qui ne peut être envisagée que pour certains patients : le sujet jeune possédant un donneur HLA identique.

La mise à disposition du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) l'imatinib (GLIVEC, AMM octroyée en 2001), a représenté une avancée majeure dans le traitement de la LMC. La monothérapie par imatinib est un traitement de première ligne de la LMC Ph+ en PC, PA et CB. Cependant, un certain nombre des patients traités par imatinib développent une résistance ou une intolérance à l'imatinib et évoluent vers la PA ou la CB. Les mécanismes de résistance sont variés, mais la plupart concernent la survenue de mutations. Certaines d'entre elles peuvent être contournées par une augmentation de la posologie d'imatinib.

La mise à disposition de nouveaux ITK, le dasatinib (SPRYCEL, AMM octroyée en 2006) et le nilotinib (TASIGNA, AMM octroyée en 2007), a permis d'introduire des alternatives thérapeutiques chez les patients atteints de LMC Ph+, résistants ou intolérants à l'imatinib. Cependant, dans les essais cliniques ayant étudié l'efficacité et la sécurité du nilotinib et du dasatinib, des arrêts de traitement ont également été constatés pour cause de résistance ou d'intolérance. Par ailleurs, certains patients peuvent présenter des comorbidités rendant difficile l'utilisation du nilotinib (i.e. un allongement de l'intervalle QT) et/ou du dasatinib (i.e. un épanchement pleural ou une hypertension artérielle pulmonaire).

Le besoin thérapeutique dans la prise en charge de la LMC Ph+ n'est donc pas couvert chez les patients présentant plusieurs résistances et/ou intolérances aux ITK, et des comorbidités, rendant difficile l'utilisation de l'imatinib, du nilotinib et du dasatinib.

La Commission de la transparence a récemment évalué le bosutinib (BOSULIF), cette spécialité couvre en partie ce besoin et se place en traitement de dernière ligne.

Le développement d'ICLUSIG a eu lieu parallèlement à celui de BOSULIF.

05.2 Leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) constitue une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle nécessite d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. C'est une maladie qui engage rapidement le pronostic vital si elle n'est pas traitée.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph) ou d'un transcrit de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Celle-ci se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention puis le dasatinib en cas d'échec ou d'intolérance), associé à la chimiothérapie.

Le besoin thérapeutique dans la prise en charge de la LAL Ph+ n'est pas couvert, chez les patients présentant plusieurs résistances ou une intolérance aux ITK, associées à des comorbidités, rendant difficile l'utilisation de l'imatinib et du dasatinib.

05.3 Mutation T315I

Cette mutation survient après traitement antérieur par ITK et ne peut être contournée par une augmentation de la posologie d'imatinib. De plus, cette mutation n'est sensible à aucun autre ITK existant[2,3,4]. Le besoin thérapeutique, dans la prise en charge de LMC ou LAL Ph+ présentant cette mutation, n'est pas couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Dans la prise en charge de la LMC

Au même stade de la stratégie thérapeutique que ICLUSIG, il existe un comparateur cliniquement pertinent : le bosutinib (BOSULIF). Le développement de cette spécialité a eu lieu parallèlement à celui d'ICLUSIG.

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
BOSULIF (bosutinib) PFIZER	Oui	Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriées.	02/10/2013	Important	Compte tenu des données limitées à une étude non comparative, la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriées.

6.1.2 Dans la prise en charge de la LAL Ph+

Il n'existe pas de médicament comparable au même stade de la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire lorsque l'imatinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriées.

6.1.3 Dans la prise en charge de la LMC toutes phases ou LAL Ph+ chez des patients ayant développé une mutation T315I

Il n'existe pas de médicament comparable.

[2] Nicolini FE et al. Clinical outcome of 27 imatinib-mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harbouring a T315I BCR-ABL mutation. Haematologica 2007;92:1238-41
[3] Talpaz M, Shah N.P, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R,et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Eng J Med 2006 ;354 :2531-41
[4] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosomepositive ALL. N Eng J Med 2006;354:2542-51

06.2 Autres technologies de santé

Il existe une alternative thérapeutique non médicamenteuse au même stade de la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de LMC : il s'agit de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse), indiquée en PA ou CB, mais qui ne peut être envisagée que pour certains patients, notamment le sujet jeune possédant un donneur HLA identique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	1er août 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Autriche	1er août 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
UK	1er août 2013	Oui	Mutation T315I
Pays-Bas	1er septembre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Norvège	15 septembre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Luxembourg	1er octobre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté une étude de phase II non comparative (étude PACE) présentée ci-après en deux parties : analyse effectuée à 9,9 mois de suivi médian et ayant fondé l'AMM d'ICLUSIG et les résultats d'analyse avec un suivi actualisé à 27,9 mois.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude PACE (AP24534)

Etude de phase II non comparative dont l'objectif était de déterminer l'efficacité du ponatinib chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC), en phase accélérée (LMC-PA) ou en phase blastique (LMC-PB) ou de LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), et qui présentent une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui expriment la mutation T135I.

Les patients ont reçu 45 mg/jour de ponatinib per os. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable provoquant l'interruption du traitement sur décision du patient ou du médecin investigateur.
La durée totale de suivi des patients prévue au protocole était de 24 mois.

Un total de 444 patients a été inclus au sein de 6 cohortes selon la phase de la pathologie, la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, ou la présence confirmée de la mutation T315I (**Tableau 1**).

Tableau 1 – Répartition des patients dans les 6 cohortes

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+	Total
Résistant ou intolérant au dasatinib ou au nilotinib	Cohorte A *N= 203*	Cohorte C *N= 65*	Cohorte E *N= 48*	316
Mutation T135I	Cohorte B *N= 64*	Cohorte D *N= 18*	Cohorte F *N= 46*	128
Total	267	83	94	444

Le critère de jugement principal a été :
- Pour les patients atteints de LMC-PC :
- la réponse cytogénétique majeure (MCyR) **(Annexe 1)**

- Pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB/LAL Ph+ :
- la réponse hématologique majeure (MaHR) **(Annexe 1)**

Les critères de jugements secondaires ont été :
- Pour les patients atteints de LMC-PC :
- la réponse cytogénétique majeure (MCyR) confirmée
- la réponse hématologique complète (CHR)
- la réponse moléculaire majeure (MMR)

- Pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB/LAL Ph+ :
- la réponse cytogénétique majeure (MCyR)
- la réponse moléculaire majeure (MMR)

- Pour l'ensemble des patients :
- le délai d'obtention d'une réponse
- durée de la réponse
- survie sans progression et survie globale
- profil de tolérance

Résultats :
Les résultats d'efficacité issus d'un **suivi médian de 9,9 mois** sont résumés dans les **tableaux 2,3 et 4** :

Tableau 2 - Critères principaux de jugement

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+
	MCyR[a] IC 95%	MaHR[b] IC 95%	MaHR[b] IC 95%
Cohorte R/I	**48,8%** [41,7 ;55,9]	**60,0%** [47,1 ;72,0]	**35,4%** [22,2 ;50,5]
Cohorte T315I	**70,3%** [57,6;81,1]	**50,0%** [26,0 ;74,0]	**32,6%** [19,5 ;48,0]
Total	**53,9%** [47,8 ;60,0]	**57,8%** [46,5 ;68,6]	**34,0%** [24,6 ;44,5]

a = réponse cytogénétique majeure
b = réponse hématologique majeure

Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) a été de 53,9 %. Il a été de 48,8% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 70,3% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Le pourcentage de réponse hématologique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) a été de 57,8%. Il a été de 60% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 50% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Le pourcentage de réponse hématologique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase blastique (LMC-PB) et LAL Ph+ a été de 34%. Il a été de 35,4% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 32,6% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Tableau 3 - Critères secondaires de jugement

	LMC-PC		
	MCyR[a] confirmée IC 95%	CHR[b] IC 95%	MMR[c] IC 95%
Cohorte R/I	**35,5%** [28,9;42,5]	**94,1%** [89,9;96,9]	**23,2%** [17,5;29,6]
Cohorte T315I	**59,4%** [46,4;71,5]	**90,6%** [80,7;96,5]	**50,0%** [37,2;62,8]
Total	**41,2%** [35,2;47,4]	**93,3%** [89,6;96,9]	**29,6%** [24,6;44,5]

a = réponse cytogénétique majeure
b = réponse hématologique complète
c = réponse moléculaire majeure

Tableau 4 - Critères secondaires de jugement

	LMC-PA		LMC-PB/LAL Ph+	
	MCyR[a]	MMR[b] IC 95%	MCyR[a]	MMR[b] IC 95%
Cohorte R/I	**33,8%**	**9,2%** [3,5;19,0]	**27,1%**	**18,8%** [8,9;32,6]
Cohorte T315I	**55,6%**	**16,7%** [3,6;41,4]	**34,8%**	**4,3%** [0,5;14,8]
Total	**38,6%**	**10,8%** [5,1;19,6]	**30,9%**	**11,7%** [6,0;20,0]

a = réponse cytogénétique majeure
b = réponse moléculaire majeure

Une analyse en sous-groupes a évalué la réponse au ponatinib en fonction du statut mutationnel des patients **(Tableau 5)**

Tableau 5 - Réponses selon le statut mutationnel des patients traités

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+
	MCyR[a]	MaHR[b]	MaHR[a]
Mutation T315I	74,0%	50,0%	41,7%
Autres mutations	53,7%	66,7%	44,0%
Autre mutation en sus de la mutation T315I	57,1%	50,0%	-
Absence de mutations	46,3%	56,1%	26,1%
Total	53,9%	57,8%	34,0%

a = réponse cytogénétique majeure
b = réponse hématologique majeure

Données d'efficacité actualisées avec un recul de suivi médian de 27,9 mois

Environ un tiers des patients de l'étude (38% soit 172/449) inclus recevaient toujours ICLUSIG, dont 50% (136/270) des patients inclus en phase chronique (LMC-CP), 37% (31/85) en phase accélérée (LMC-PA) et 5% (5/94) en phase blastique ou LAL Ph+.
La durée médiane de traitement par ICLUSIG était de16,7 mois.

a/ Patients LMC-PC (Cohortes A et B)
Le taux de réponse cytogénétique majeure (critère principal) a été de 56,2% chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique (LMC-PC ; n=267), avec une réponse cytogénétique complète observée chez 47% des patients. Le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 51,7% pour les patients résistants/intolérants (cohorte A) et de 70,3% pour les patients avec mutation T315I (cohorte B).
Chez les patients LMC-PC qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la durée médiane de réponse cytogénétique majeure n'avait pas encore été atteinte.

b/ patients LMC-PA (Cohortes C et D)
Chez les patients atteints d'une LMC en phase accélérée (LMC-PA ; n=83), le traitement par ponatinib a apporté un taux de réponse hématologique majeure (critère principal) de 69,1%. Le taux de réponse hématologique majeure a été de 69,8% pour les patients résistants/intolérants (cohorte C) et de 66,7% pour les patients avec mutation T315I (cohorte D)

c/ patients LMC-PB et LAL Ph+ (Cohortes E et F)
Le taux de réponse hématologique majeure (critère principal) a été de 35,6% pour les patients atteints d'une LMC en phase blastique ou d'une LAL à chromosome Philadelphie (LMC-PB/LAL Ph+ ; n=94). Le taux de réponse hématologique majeure a été de 37,0% pour les patients résistants/intolérants (cohorte E) et de 34,1% pour les patients avec mutation T315I (cohorte F)

Survie sans progression et survie globale

- LMC-PC (n=267) : la médiane de survie sans progression a été de 36,3 mois (min-max : 0,03-39,0). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte à cette date (l'estimation de la survie globale a été de 94,0% à 1 an et de 86,0% à 2 ans)
- LMC-PA (n=83) : la médiane de survie sans progression a été de 16,0 mois (min-max : 1,5-39,0). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte à cette date (l'estimation de la survie globale a été de 83,9% à 1 an et de 72,1% à 2 ans)
- LMC-PB/LAL Ph+ (n=94) : la médiane de PFS a été de 3,3 mois (min-max : 0,1-36,0) et la médiane de survie globale de 7,5 mois (min-max : 0,1-38,2).

Du fait des intervalles larges (allant de 0,1 à 38,2 notamment pour la dernière mesure) constatés pour l'évaluation de la survie sans progression pour chacune des phases de la LMC, la mesure de ce paramètre reste donc peu précise.

Tableau 6 - Résultats d'efficacité : données actualisées avec un suivi médian de 27,9 mois

Patients	N	En échec à ITK antérieur	Taux de réponse au Ponatinib
LMC-PC	270[a]	Imat ou Das ou Nil 7% Imat + (Das ou Nil) 39% Ima + Das + Nil 53%	**MCyR: 56%** CHR: 96% CCyR: 47% MMR: 39%
LMC-PA	85[a]	Imat ou Das ou Nil 7% Imat + (Das ou Nil) 39% Ima + Das + Nil 54%	**MaHR: 69%** MCyR: 41% MMR: 22%
LMC-PB/ LAL Ph+	94	Imat ou Das ou Nil 10% Imat + (Das ou Nil) 36% Ima + Das + Nil 51%	**MaHR: 36%** MCyR: 35% MMR: 17%

a. Inclus les patients non assignés dans une cohorte (3 patients LMC-PC et 2 patients LMC-PA)
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; imat : imatinib ; das : dasatinib ; nil : nilotinib ;
LMC-PC : leucémie myéloïde chronique en phase chronique ; LMC-PA : leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ; LMC-PB : leucémie myéloïde chronique en phase blastique ; LAL Ph+ : leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif
Critère principal en GRAS
MCyR : réponse cytogénétique majeure
MaHR : réponse hématologique majeure
CCyR : réponse cytogénétique complète
MMR : réponse moléculaire majeure

08.2 Tolérance

La tolérance du ponatinib a été évaluée auprès de la population totale de patients ayant reçu au moins une dose de traitement (N=449). Cette population comprenait notamment 5 patients qui ont poursuivi le traitement malgré l'absence de confirmation de la mutation T315I.
La progression de la maladie a constitué la principale cause d'arrêt de traitement (17,4%), suivie de la survenue d'un événement indésirable (11,1%) puis la survenue d'un événement indésirable lié au traitement (8,2%).
Les principaux événements indésirables liés au traitement survenus chez des patients avec une incidence de grade ≥ 3 chez au moins 2 patients ont été : thrombopénie (32,5%), neutropénies (20,7%), anémie (13,1%), augmentation de la lipasémie (10,9%) et pancréatites (4,9%), douleurs abdominales (8%), éruption cutanée (4%).
Un événement indésirable ischémique vasculaire a été rapporté chez 11% des patients, dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 6% des patients.

Une mise à jour des données de tolérance avec un suivi de 16 mois post-AMM a montré d'une part, qu'un événement indésirable ischémique vasculaire a été rapporté chez 20% des patients (événement cardiovasculaire = 9%, cérébrovasculaire = 6%, vasculaire périphérique = 6%, veineux = 5%), dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 14% des patients et d'autre part la survenue d'une toxicité rétinienne chez 3% des patients (œdème maculaire, occlusion des veines rétiniennes et hémorragie rétinienne).
Un événement indésirable ischémique vasculaire lié au traitement, a été rapporté chez 9% des patients dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 6% des patients.

Par ailleurs, une communication de la FDA[5] en date du 11/10/2013, a fait le point sur ces événements. Les dernières données post-inscription fournies par le laboratoire à la FDA indiquent qu'au moins 20% des patients traités par ICLUSIG ont eu une thrombose vasculaire ou une ischémie vasculaire. Il est recommandé aux praticiens d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque pour chaque nouveau patient susceptible de recevoir ICLUSIG, et d'être particulièrement attentif au moindre symptôme évoquant la survenue d'un infarctus du myocarde.

Avec un suivi médian de 27,9 mois de l'étude PACE, la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 15%.
La fréquence des événements indésirables graves (EIG) a été de 61,7% dont les plus fréquents (fréquence >2%) ont été :

- pneumonie (6,5%),
- pancréatite (5,6 %),
- fièvre (4,2 %),
- douleurs abdominales (4,0 %),
- infarctus du myocarde (3,6%),
- fibrillation atriale (3,3%),
- anémie (3,3 %),
- diminution du taux de plaquettes (3,1 %),
- neutropénie fébrile (2,9 %).

Evénements d'intérêt particulier : événements vasculaires occlusifs

Concernant les EI d'intérêt particulier, les EIG vasculaires occlusifs apparus au cours du traitement par ponatinib ont été observés chez 16% des patients (n=72) dont

- EIG occlusifs **artériels** (13,6% - n= 61) ;
- EIG thromboemboliques **veineux** (3,1% - n=14).

Les EIG occlusifs artériels se décomposent en (tableau 7) :

- EIG occlusifs cardiovasculaires (6,5% - n=29), dont 3% (n=14) reliés à ponatinib,
- EIG occlusifs cérébrovasculaires (5,1% - n=23), dont 2,7% (n=12) reliés au ponatinib,

[5] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating leukemia drug Iclusig (ponatinib) after increased reports of serious blood clots in arteries and veins. Disponible en ligne : [URL]: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370945.htm

- EIG occlusifs vasculaires périphériques (4,2% - n=19), dont 1% (n=6) reliés au ponatinib.

Tableau 7 - Etude PACE – Type d'EIG vasculaires occlusifs artériels et veineux toutes causes et reliés au traitement (N=449)

	Patients avec EIG apparus au cours du traitement (toutes causes) n (%)	Patients avec EIG apparus au cours du traitement reliés au traitement n (%)
EIG vasculaire occlusif (artériel et veineux)	**72 (16)**	**33 (7)**
EIG vasculaire occlusif artériel	**61 (13.6)**	
Cardiovasculaire	**29 (6.5)**	**14 (3)**
Angor instable	6 (1.3)	2 (0.4)
Infarctus du myocarde	16 (3.6)	7 (1.6)
Maladie coronarienne	9 (2.0)	4 (0.9)
Syndrome coronarien aigu	3 (0.7)	2 (0.4)
Sténose artère coronaire	2 (0.4)	0
Inconfort cardiaque	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiomyopathie ischémique	1 (0.2)	1 (0.2)
Cérébrovasculaire	**23 (5.1)**	**12 (2.7)**
AVC	9 (2.0)	4 (0.9)
Infarctus cérébral	4 (0.9)	4 (0.9)
AIT	4 (0.9)	1 (0.2)
Sténose carotide	3 (0.7)	1 (0.2)
Ischémie cérébrale	2 (0.4)	0
Aphasie	0	0
Sténose artère cérébrale	2 (0.4)	1 (0.2)
Périphérique	**19 (4.2)**	**6 (1)**
Maladie occlusive des artères périph.	7 (1.6)	4 (0.9)
Claudication Intermittente	1 (0.2)	0
Sténose artère périphérique	3 (0.7)	1 (0.2)
Ischémie périphérique	4 (0.9)	1 (0.2)
Nécrose des extrémités	1 (0.2)	0
Trouble périphérique vasculaire	1 (0.2)	0
Rupture splénique	1 (0.2)	0
EIG vasculaire occlusif veineux	**14 (3.1)**	**5 (1.1)**
Thrombose veineuse profonde	5 (1.1)	1 (0.2)
Embolie pulmonaire	5 (1.1)	2 (0.4)
Thrombophlébite superficielle	1 (0.2)	0
Occlusion rétinienne	1 (0.2)	1 (0.2)

- Gel de base au 6 janvier 2014 durée médiane de suivi 27,9 mois [0,1 ; 39,5]
- NB = les fréquences ne s'additionnent pas, certains patients ont pu présenter plus d'un EIG vasculaire occlusif
- EIG : événement indésirable grave ;
- AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire

Tableau 8 - Etude PACE – Antécédents de maladie cardiaque et autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients ayant présenté un EIG vasculaire occlusif artériel (N=61)

	Patients avec EIG occlusif artériel ; N=61			
	Patients avec EIG occlusif cardiovasculaire N=29		Patients avec EIG occlusif cérébrovasculaire	Patients avec EIG occlusif périphérique
	Patients avec infarctus du myocarde (IM), maladie coronarienne ou aggravation angor instable N=29 n (%)	Patients avec infarctus du myocarde (IM) N=16 n (%)	N=23 n (%)	N=19 n (%)
Antécédents de maladie cardiaque, dont :	**18 (62)**	**11 (69)**	**10 (43)**	**7 (37)**
Antécédent de maladie cardiaque occlusive	12 (41)	6 (38)	5 (22)	3 (16)
Infarctus du myocarde	5 (17)	4 (25)	2 (9)	1 (5)
Maladie coronarienne	10 (35)	6 (38)	4 (17)	2 (11)
Revascularisation coronarienne	5 (17)	3 (19)	2 (9)	2 (11)
Autre maladie cardiaque occlusive	2 (7)	1 (6)	1 (4)	0
Autre maladie cardiaque	11 (38)	8 (50)	6 (26)	4 (21)
N facteur de risque cardiovasculaire				
0 facteur de risque	4 (14)	1 (6)	4 (17)	0
1 facteur de risque	6 (21)	4 (25)	3 (13)	2 (11)
≥2 facteur de risque	**19 (65)**	**11 (69)**	**16 (70)**	**17 (89)**
Facteur de risque cardiovasculaire individuel				
Hypertension artérielle	23 (79)	13 (81)	17 (74)	18 (95)
Hypercholestérolémie	18 (62)	11 (69)	13 (56)	15 (79)
Diabète	9 (31)	6 (38)	9 (39)	7 (37)
Obésité	8 (28)	4 (25)	5 (22)	3 (16)

Par ailleurs, une étude de phase III (Etude EPIC) randomisée, comparative versus imatinib a été conduite chez les patients adultes LMC-PC nouvellement diagnostiqués. Cette étude a été interrompue le 18 octobre 2013 en raison d'une incidence élevée des événements vasculaires constatés lors du suivi de l'étude PACE[6].

[6] http://meetinglibrary.asco.org/content/132085-144

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance d'ICLUSIG (ponatinib) ont été évaluées dans une étude (Etude PACE) de phase II non comparative.
Les patients inclus étaient atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC), en phase accélérée (LMC-PA) ou en phase blastique (LMC-PB) ou de LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), et qui présentaient une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui exprimaient la mutation T135I.

Le critère de jugement principal a été :
- l'évaluation de la réponse cytogénétique majeure (MCyR) pour les patients atteints de LMC-PC.
- l'évaluation de la réponse hématologique majeure (MaHR) pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LAL Ph+.

Les résultats ayant fondé l'AMM pour cette spécialité sont issus d'un suivi de 9,9 mois.
Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PC, la réponse cytogénétique majeure a été observée dans 53,9 % (144 patients/267) des cas. Elle a été observée dans 48,8% (99 patients/203) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 70,3% (45 patients/64) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PA, la réponse hématologique majeure a été observée dans 57,8% (48 patients/83) des cas. Elle a été observée dans 60% (39 patients/65) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 50% (9 patients/18) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.
Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PB ou de LAL Ph+, la réponse hématologique majeure, a été observée dans 34 % (32 patients/94) des cas. Elle a été observée dans 35,4% (17 patients/48) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 32,6% (15 patients/46) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.
Les données d'efficacité avec un recul de 27,9 mois ont montré qu'environ un tiers des patients inclus de l'étude (38% soit 172/449) étaient maintenu sous traitement par ICLUSIG.
Du fait des intervalles larges constatés pour l'évaluation de la survie sans progression (allant de 0,03 à 39 notamment pour la phase chronique), la mesure de ce paramètre reste peu précise.

En termes de tolérance, la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 11,1% dans la population totale de l'essai (n = 449) et les principaux événements ont été hématologiques (thrombopénie, neutropénie et anémie), digestifs (pancréatites 4,9%) et vasculaires. Une alerte a été émise par la FDA[5] sur les atteintes artérielles (ischémie/AVC) recensées dans les dernières données de tolérance post-enregistrement fournies par le laboratoire : infarctus du myocarde, insuffisance coronaire, AVC, rétrécissement des grandes artères cérébrales, ischémie des extrémités. Ces données indiquent qu'au moins 20% des patients traités par ICLUSIG ont eu une thrombose vasculaire ou une ischémie vasculaire.
Les données de tolérance actualisées avec un recul de 27,9 mois de l'étude PACE indiquent une proportion d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 15% et une incidence des événements indésirables graves vasculaires occlusifs de 16% majoritairement artériels (13,6%, n= 61).

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion des risques (PGR) a été préparé dans le cadre de l'enregistrement européen de ICLUSIG afin d'assurer une surveillance des risques identifiés ou potentiels, liés à l'utilisation du produit dans les conditions réelles d'utilisation (adopté par la décision de la Commission Européenne du 15 janvier 2015).
Ces mesures et informations de minimisation de risque permettront aux prescripteurs d'utiliser le produit dans des conditions de bon usage en prenant notamment en compte dans leur choix de

prescription les éventuels facteurs de risques cardiovasculaires des patients et en prenant en charge ces risques avant l'initiation et au cours du traitement.
Une brochure d'information pour les professionnels de santé a ainsi été élaborée afin d'assurer une information complète sur les précautions d'emploi et les moyens de prise en charge des événements indésirables :

- réduction de la dose recommandée après atteinte de la réponse cytogénétique majeure chez les patients avec LMC-PC ;
- arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas atteint une réponse hématologique complète dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement ;
- précautions particulières d'emploi pour les patients avec facteurs de risques cardiovasculaires (antécédents cardiaques, hypertension artérielle) dans une approche bénéfice/risque fonction de la maladie (LMC-PC, LMC-PA, LMC-PB ou LAL Ph+), des alternatives thérapeutiques disponibles et de la ligne de traitement ;
- recommandation de gestion optimisée du traitement par surveillance accrue des patients à risques cardiovasculaires, réduction de dose ou arrêt chez les patients présentant un effet indésirable cardiovasculaire avéré.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE[7,8,9]

En phase chronique (PC) de LMC, les alternatives thérapeutiques de première ligne sont l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA). Chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (GLIVEC), les alternatives thérapeutiques du traitement de deuxième ligne sont le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL) ; chez les patients résistants ou intolérants au nilotinib (TASIGNA), le traitement de deuxième ligne est le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (GLIVEC), au nilotinib (TASIGNA) et au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

En phase accélérée (PA) de LMC, les alternatives thérapeutiques de première ligne sont le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants à l'un de ces traitements, le traitement de deuxième ligne consiste en l'administration de l'autre traitement. Chez les patients résistants ou intolérants au nilotinib (TASIGNA) et au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

En crise blastique (CB) de LMC, le traitement de première ligne est le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

Dans la prise en charge de la LAL Ph+, le traitement de première ligne est l'imatinib (GLIVEC). Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative thérapeutique en seconde ligne. Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de recours est le ponatinib.

En cas d'apparition d'une mutation T315I chez les patients atteints de LMC ou LAL Ph+, le ponatinib est indiqué dès la découverte de l'apparition de cette mutation.

---

[7] ESMO (European Society for Medical Oncology). Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.

[8] ELN (European LeukemiaNet). Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013 Jun 26. [Epub ahead of print].

[9] NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2013. Novembre 2012.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Leucémie myéloïde chronique

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique de la LMC à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe une alternative médicamenteuse en cas d'absence de mutation T315I représentée par le bosutinib (BOSULIF)
- Il s'agit d'un traitement de recours

- Intérêt de santé publique :
  En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie myéloïde chronique (LMC) est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.
  L'amélioration de la prise en charge de ces maladies constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).
  Au vu des données de l'étude clinique de phase II, non comparative, ayant inclus des sous-populations de patients atteints de LMC en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) à chromosome de philadelphie positive (Ph+), précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (nilotinib ou dasatinib) et malgré l'amélioration cliniquement significative notamment en cas de mutation T315I pour laquelle il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité ICLUSIG par rapport à la prise en charge actuelle. De plus au vu de la toxicité (vasculaire) relevée, la transposabilité de ces résultats à la pratique n'est pas assurée.
  Ainsi au vu de ces données, cette spécialité n'est en mesure d'apporter une réponse que très partielle au besoin de santé publique identifié.
  En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ICLUSIG dans cette indication.

En conséquence/compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ICLUSIG est important dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.

10.1.2 Leucémie lymphoïde aigüe Ph+

- La leucémie lymphoïde aiguë à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique de la LAL Ph+ à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- A ce stade la maladie, il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée
- Il s'agit d'un traitement de recours

◗ Intérêt de santé publique :
En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie aigue lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL ph +) faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.
L'amélioration de la prise en charge de ces maladies constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).
Au vu des données de l'étude clinique de phase II, non comparative ayant inclus une sous-population de patients atteints de LAL Ph+, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib ou dasatinib) exprimant ou non une mutation T315I, ayant montré un effet significatif notamment en termes de réponse cytogénétique et associé à une toxicité avérée (vasculaire), il n'est pas attendu pour cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie dans la prise en charge actuelle.
Ainsi au vu de ces données, cette spécialité n'est en mesure d'apporter une réponse que très partielle au besoin de santé publique identifié.
En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ICLUSIG dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ICLUSIG est important dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.

En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

010.3 Population cible

La population cible d'ICLUSIG est représentée par trois groupes de patients correspondants aux indications de la spécialité à savoir :
- patients LMC tous stades confondus, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib),
- patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib),
- patients LMC tous stades confondus et LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I.

10.3.1 Patients LMC toutes phases confondues, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib)

En France, l'incidence de la LMC est estimée entre 1 et 2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants[10], soit 656 à 1 312 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1er janvier 2013[11]. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans plus de 95% des cas de LMC[12], soit 623 à 1 246 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, le nilotinib et/ou le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

LMC Ph+ en phase chronique :
Environ 97% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique[10], soit 604 à 1 209 nouveaux cas par an. Trois stratégies sont envisageables :
1) Imatinib en 1ère ligne / Nilotinib en 2ème ligne :
Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21%[13,14]. Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 45%[15]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 38 à 114 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.
2) Imatinib en 1ère ligne / Dasatinib en 2ème ligne :
Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21%[13,14]. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%[16]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 39 à 117 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.
3) Nilotinib en 1ère ligne / Dasatinib en 2ème ligne :
Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 1ère ligne est estimé entre 16 et 18%[14]. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec au nilotinib est estimé entre 46 et 82%[17,18]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 45 à 179 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.
Le nombre de patients LMC Ph+ en phase chronique éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne serait compris entre 40 et 180 patients par an.

LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique :
Environ 3% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase accélérée ou en crise blastique[19], soit 20 à 39 nouveaux cas par an. Dans cette sous-population, le taux d'échec de traitement aux ITK peut être estimé à environ 50%.
Le nombre de patients LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 20 patients par an.

---

10 SFH. Référentiel 2009.
11 INSEE. Évolution de la population jusqu'en 2013.
12 EMA. EPAR from the CHMP on BOSULIF. EMA/70979/2013. 2013.
13 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004. [étude IRIS].
14 Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9. [étude ENESTnd].
15 Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542-51.
16 Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010;95(2):232-40.
17 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, *et al.* Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 2007;109(2):497-9.
18 Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, *et al.* The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009;114(20):4361-8.
19 ESMO (European Society for Medical Oncology). Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii72-7.

Ainsi, environ 50 à 200 patients LMC Ph+, tous stades confondus seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG.

10.3.2 Patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib)

En France, l'incidence de la LAL est estimée entre 0,5 et 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants[20,21], soit 328 à 656 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1er janvier 2013[11]. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans 20 à 40% des cas de LAL[22,23,24], soit 66 à 262 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, puis le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).
En l'absence de données issues de la littérature sur la fréquence des échecs aux traitements de 1ère et 2nde ligne chez les patients atteints de LAL Ph+, nous prenons comme hypothèse que ces fréquences sont similaires à celles définies pour la LMC Ph+.
Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21%[13,14] Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%[16].
Le nombre de patients LAL Ph+ éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 30 patients par an.

10.3.3 Les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I sont comptabilisés dans le calcul des deux précédents groupes

Au total, la population cible de patients éligibles à un traitement par ICLUSIG peut être estimée entre 110 et 230 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements
Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100%

[20] Huguet F. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte. La revue du praticien 2011;61:603-09
[21] SFH. La leucémie aiguë lymphoblastique. Fiche d'information patient rédigée par les médecins de la société française d'hématologie. 2009
[22] Moorman A.V *et al.* Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-3197
[23] Moorman A.V *et al.* A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia.Blood 2010;115:206-214
[24] Burmeister T, Schwartz S, Bartram C.R *et al.* Patients' age and *BCR-ABL* frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. Blood 2008;112:918-19

ANNEXE 1

Tableau 1: Réponse hématologique au traitement

Patients atteints de LMC en PA ou PB	
Réponses hématologiques	Définitions
Retour en phase chronique	Disparition des caractéristiques définissant les phases blastiques et accélérées, mais caractéristiques demeurant dans la phase chronique (Plaquettes pouvant être <100 x 10^9/L en cas de traitement) Persistance d'une évolution clonale, si présente au moment du traitement, acceptable pour un retour en phase chronique
Réponse mineure	< 15% blastes dans la moelle et le sang < 30% blastes plus promyélocytes dans la moelle et le sang < 20% basophiles dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (à l'exception de la rate/foie)
Absence de signe de leucémie (ASL)	< 5% blastes dans la moelle Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang 20x10^9/L ≤Plaquettes<100 x 10^9/L 0.5x10^9<Nombre absolu neutrophiles (NAN) <1.0x10^9L < 20% basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes<5% dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique complète	< 5% blastes dans la moelle Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang Plaquettes≥100 mais <450x10^9L Nombre absolu neutrophiles (NAN) ≥ 1.0x10^9L Globules blancs≤ limite supérieure à la normale < 20% basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes<5% dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique globale	Réponse complète+ASL+mineure+ retour en phase chronique (si applicable)
Réponse hématologique majeure	Réponse complète+ASL
Patients atteints de LMC en phase chronique	
Réponses hématologiques	Définitions
Absence de signe de leucémie (ASL)	Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang 20x10^9/L ≤Plaquettes<100 x 10^9/L 0.5x10^9<Nombre absolu de neutrophiles (NAN) <1.0x10^9L < 20% basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes<5% dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique complète	Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang Plaquettes≥100 mais <450x10^9L Nombre absolu neutrophiles (NAN) ≥ 1.0x10^9L Globules blancs≤ limite supérieure à la normale < 20% basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes<5% dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)

La réponse cytogénétique était évaluée de manière standard afin de déterminer la présence et le taux du chromosome Philadelphie dans la moelle osseuse (un minimum de 20 métaphases analysables était requis). L'examen par technique FISH pouvait être utilisé si l'échantillon de moelle osseuse n'était pas adapté pour une analyse cytogénétique afin de confirmer la présence de la protéine de fusion BCR-Abl et son pourcentage dans la moelle.

Tableau 2: Réponses cytogénétiques au traitement

Avant traitement	Réponses cytogénétiques	% de cellules chromosome Philadelphia positives
Toute phase	Absente	>95%
	Minime	66-95%
	Mineure	36-65%
	Partielle	1-35%
	Complète	0%
	Majeure	Complète+Partielle

Le nombre de copies BCR-Abl était étudié à partir d'un prélèvement de sang périphérique par Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). La réponse moléculaire était réalisée tous les mois au cours des 3 premiers mois puis tous les 3 mois au cours des 2 premières années puis tous les 6 mois lors de la troisième année de traitement.

Tableau 3: Réponses moléculaires au traitement

Avant traitement	Réponses moléculaires	PCR (BCR-Abl)
Toute phase	Absente	Pas de changement
	Partielle	Réduction <3 log par rapport aux données d'inclusion
	Majeure	Réduction ≥3 log par rapport aux données d'inclusion
	Complète	BCR-Abl indétectable

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 avril 2016

ponatinib

ICLUSIG 15 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 300 200 2 9)
ICLUSIG 30 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 300 476 1 3)

Laboratoire ARIAD

Code ATC	**L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :** **- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;** **- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 06/05/2015 (dosage à 15 mg) et 27/11/2015 (dosage à 30 mg) Date du dernier rectificatif : 27/11/2015 PGR version 13.1 en vigueur
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement de la prescription réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition à la fois d'une nouvelle présentation d'ICLUSIG 15 mg en flacon de 30 comprimés pelliculés et d'un nouveau dosage d'ICLUSIG à 30 mg (flacon de 30 comprimés pelliculés) en complément des deux présentations existantes (ICLUSIG 15 mg en flacon à 60 comprimés pelliculés et ICLUSIG 45 mg en flacon à 30 comprimés pelliculés). La Commission de la Transparence en son avis du 21 janvier 2015 avait recommandé l'inscription de ces spécialités sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ICLUSIG 15 mg et 30 mg, en flacon de 30 comprimés pelliculés est <u>important</u> dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100%

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 juin 2017

ponatinib

ICLUSIG 15 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930020029)
Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimé(s) (CIP : 3400927419768)

ICLUSIG 30 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930047613)

ICLUSIG 45 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400927419829)

Laboratoire INCYTE BIOSCIENCES FRANCE

Code ATC	L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	**Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP incluant un transfert d'exploitant.**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications	**« Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de :** **• leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I** **• ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 01/07/2013. Rectificatif de l'AMM : 06/05/2015 (dosage à 15 mg) 27/11/2015 (dosage à 30 mg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation pour les deux indications LMC et LAL Ph+ le 02/02/2010). Prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Conditions actuelles de prise en charge	☑ Sécurité Sociale : taux 100 % ☑ Collectivités

02 CONTEXTE

Lors de l'inscription de la spécialité ICLUSIG, l'avis rendu le 21 janvier 2015 par la Commission a été le suivant :

- le service médical rendu par ICLUSIG est important dans les indications de l'AMM.
- l'ASMR distingue 3 situations selon l'indication et la présence ou non de la mutation T315I :
  - En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
  - En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.
  - En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

Depuis l'évaluation initiale du 21 janvier 2015, plusieurs modifications du RCP ont été réalisées. Elles font suite :

- au transfert d'exploitant (de ARIAD Pharma à Incyte Biosciences)
- aux recommandations du PRAC concernant le risque de réactivation de l'hépatite B sous ITK ;
- aux données de tolérance obtenues dans les études en cours.

03 DONNEES DE TOLERANCE

Les principales modifications du RCP concernent les rubriques suivantes :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables :
  - Ajout des évènements vasculaires occlusifs en précisant le délai médian d'apparition des événements vasculaires occlusifs cardiovasculaires et recommandation de réduction de dose même en l'absence d'événements vasculaires occlusifs.

- Ajout du risque d'occlusion vasculaire rétinienne associée dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue.
- Ajout de cas d'hépatotoxicité avec issue fatale.
- Ajout de la réactivation de l'hépatite B. A noter, qu'en accord avec l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée à ce sujet en avril 2016 « Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®,Iclusig® – le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B».
- Ajout de la survenue de thromboembolie veineuse.

- 4.2 Posologie et mode d'administration
  - Ajout d'un tableau sur les ajustements de posologie en cas de toxicité hépatique.

Des données issues du suivi des patients dans le cadre d'études en cours ont également été ajoutées. Elles modifient le moment de survenue et la fréquence des effets observés.

Les principales modifications du RCP sont reprises dans le tableau comparatif présenté en Annexe.

A noter que dans le PGR 14.5 en vigueur en date du 21 juillet 2016 :
- un nouveau risque potentiel important a été ajouté : leucoencéphalopathie postérieure réversible. Cet effet n'est pas mentionné dans le RCP.
- hépatotoxicité et occlusion vasculaire sont considérés comme des risques importants identifiés. Ces deux risques sont mentionnés dans le RCP.
- le risque de réactivation de l'hépatite B ajouté dans le RCP n'a pas été inclus dans le PGR.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications, incluant le transfert d'exploitant de ARIAD Pharma à Incyte Biosciences, qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 ANNEXE : TABLEAU FACE-FACE DU RCP

Légende: Ajout de texte, ~~suppresion de texte~~ et changement de place du texte

<table>
<tr><th>Ancien RCP du 27 novembre 2015</th><th>RCP en vigueur du 26 janvier 2017
ICLUSIG® 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimés pelliculés</th></tr>
<tr><td>4.2 Posologie et mode d’administration

[…]</td><td>4.2 Posologie et mode d’administration

[…]
Toxicité hépatique
Un arrêt définitif ou temporaire peut s’avérer nécessaire selon les indications figurant dans le Tableau 3

Tableau 3 Ajustements de la posologie recommandés en cas de toxicité hépatique
<table>
<tr><td>Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT > 3 × LSN*

Grade 2 persistant (supérieur à 7 jours)

Grade 3 ou supérieur</td><td>*Survenue à 45 mg :
Suspendre la prise d’Iclusig et surveiller la fonction hépatique
Reprendre Iclusig à 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 3 × LSN) ou au grade avant traitement
Survenue à 30 mg
Arrêter la prise d’Iclusig et reprendre à une dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 au grade avant traitement
Survenue à 15 mg :
Arrêter définitivement le traitement par Iclusig</td></tr>
<tr><td>Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT ≥ 3 × LSN concomitante à une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN et des phosphatases alcalines < 2 × LSN</td><td>Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.</td></tr>
</table>
*LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d’analyses

[…]</td></tr>
</table>

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Effets indésirables importants</u> […] *Occlusion ~~vasculaire~~* […] Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une ~~thromboembolie ou d'une~~ occlusion ~~vasculaire~~, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion ~~vasculaire~~. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8). […]	**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** <u>Effets indésirables importants</u> […] *Occlusion artérielle* […] Le délai médian d'apparition des premiers événements artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de 329, 537 et 481 jours, respectivement. […] Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une occlusion artérielle, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion artérielle. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8). *Thromboembolie veineuse* Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins 48 mois de suivi), des thromboembolies veineuses sont survenues chez 6% des patients (fréquences observées pendant le traitement). Des thromboembolies veineuses graves ont été rapportées chez 5% des patients (fréquences observées pendant le traitement) (voir rubrique 4.8). Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une thromboembolie. En présence d'une thromboembolie, le traitement par Iclusig doit être interrompu immédiatement. Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de reprendre le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8). Des occlusions veineuses rétiniennes, associées dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue, ont été rapportées chez des patients traités par Iclusig. En cas de baisse de la vision ou de vision floue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. […]

Hépatotoxicité Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. ~~Une insuffisance~~ hépatique (y compris d'issue fatale) ~~a~~ été ~~observée~~. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique.	*Hépatotoxicité* Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. La plupart des patients ayant présenté un évènement de type hépatotoxicité l'ont développé au cours de la première année de traitement. Des cas d'insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale) ont été observés. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique. *Réactivation de l'hépatite B* Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez les patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale. Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par Iclusig. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez Les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Iclusig et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8). […]
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de ~~27~~ mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de ~~866 jours~~ chez les patients atteints de LMC-PC, de ~~590 jours~~ chez ceux atteints LMC-PA et de ~~86 jours~~ chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de ~~36~~ mg, soit ~~80~~% de la dose de 45 mg prévue.	**4.8 Effets indésirables** <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Par ailleurs, après environ 2 ans de suivi, il a été recommandé à tous les patients en cours de traitement à la posologie de 45 mg par jour, une réduction de la dose, et ce même en l'absence d'événements indésirables, au regard de l'apparition continue d'événements vasculaires occlusifs dans l'essai clinique. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 48 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints LMC-PA et de 2,9 mois chez ceux atteints de

	LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 29 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PC, soit 64% de la dose de 45 mg prévue ; l'intensité médiane de la dose était supérieure dans les maladies plus avancées (34 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients LMC-PB/LAL Ph+).
Les effets indésirables graves les plus fréquents > ~~1~~% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (~~6,5~~%), pancréatite (~~5,6~~%), pyrexie (~~4,2~~%), douleurs abdominales (~~4,0~~%), infarctus du myocarde (~~3,6~~%), fibrillation auriculaire (~~3,3~~%), anémie (~~3,3~~%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), insuffisance cardiaque (~~2,0~~%), augmentation du taux de lipase (~~1,8~~%)~~, dyspnée (1,6%), diarrhée (1,6%), diminution du nombre de neutrophiles (1,3%), pancytopénie (1,3%) et épanchement péricardique (1,3%).~~	Les effets indésirables graves les plus fréquents > 2% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (7,1%), pancréatite (5,8%), pyrexie (5,0%), douleurs abdominales (5,0%), infarctus du myocarde (4,0%), fibrillation auriculaire (4,0%), artériopathie oblitérante périphérique (3,8%), anémie (3,6%), angine de poitrine (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), hypertension (2,7%), insuffisance cardiaque congestive (2,4%), accident vasculaire cérébral (2,4%), maladie coronarienne (2,4%), sepsis (2,2%) et augmentation du taux de lipase (2,0%).
Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez ~~6,7~~%, ~~5,6~~% et ~~5,1~~% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs ~~veineux~~ graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez ~~4,5~~% des patients.	Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9%, 7% et 7% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables veineux occlusifs graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5% des patients.
~~Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) observés ont été : une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.~~	
Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez ~~9,6~~%, ~~7,3~~% et ~~6,9~~% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables ~~occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5,0% des patients. Des effets indésirables occlusifs~~ artériels ~~et veineux~~ (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez ~~18~~% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.	Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et 9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables artériels occlusifs (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 19% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.
	Des thromboembolies veineuses (fréquences observées pendant le traitement) sont apparues chez 6% des patients. L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-PB que chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PC. Aucun événement veineux occlusif d'issue fatale n'a été rapporté.

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de ~~14~~% dans le groupe LMC-PC, de ~~7~~% dans le groupe LMC-PA ~~et~~ de ~~4~~% dans ~~celui des~~ LMC-PB~~/~~LAL Ph+.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau ~~3~~. Les catégories de fréquence sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau ~~3~~ Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de 17% dans le groupe LMC-PC, de 11% dans le groupe LMC-PA, de 15% dans le groupe LMC-PB et de 9% dans le groupe LAL Ph+.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau 4. Les catégories de fréquence sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite, cellulite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids, hyponatrémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie

	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche~~, flutter auriculaire~~
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension

Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral, conjonctivite
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire

	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté
	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale
	~~Peu fréquent~~	~~Hémorragie gastrique~~
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive, sténose de l'artère rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté

	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopécie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, ~~maladie~~ pseudo-grippal~~e~~, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale, hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopécie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative, hyperkératose, hyperpigmentation de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires

Description d'effets indésirables sélectionnés

Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)
Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des évènements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des évènements thrombotiques veineux. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les évènements ~~vasculaires~~ occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Myélosuppression
Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 4). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie ~~4,5~~%, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

Description d'effets indésirables sélectionnés

Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)
Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des évènements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des évènements thrombotiques veineux. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les évènements artériels occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Myélosuppression
Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 5). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie 4%, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

Tableau 4 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez ≥ 2% des patients, tous groupes pathologiques confondus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	13	~~12~~	13	14
Diminution du taux de phosphore	~~9~~	9	~~12~~	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez ≥ 2% des patients, tous groupes pathologiques confondus, dans l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de 48 mois pour tous les patients inclus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	13	13	13	14
Diminution du taux de phosphore	10	9	13	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux d'amylase	3	3	4	3

Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	~~1~~	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de potassium	2	< 1	~~5~~	2
Augmentation du taux d'amylase	3	3	~~2~~	3
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1

ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine.
*Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.

[…]

Diminution du taux de potassium	2	< 1	6	2
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	2	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1

ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine.
*Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.

[…]

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2019

ponatinib

ICLUSIG 15 mg, comprimés pelliculés
B/ 30 comprimés (CIP : 3400930020029)
ICLUSIG 30 mg, comprimés pelliculés
B/ 30 comprimés (CIP : 3400930047613)
ICLUSIG 45 mg, comprimés pelliculés
B/ 30 comprimés (CIP : 3400927419829)

Laboratoire INCYTE BIOSCIENCES FRANCE

Code ATC	**L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)**
Motif de l'examen	**Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire** **Modifications des conditions d'inscription suite à modifications du RCP**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :** **- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;** **- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 01/07/2013 Engagements dans le cadre de l'AMM : - étude d'évaluation de la dose à mettre en place, afin de déterminer la dose initiale optimale d'ICLUSIG et de caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité d'ICLUSIG, à la suite de réductions de dose après l'obtention d'une réponse cytogénétique majeure confirmée, chez les patients atteints de LMC en phase chronique (date limite : août 2021) - PGR - ATU entre mai 2013 et janvier 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation pour les deux indications LMC et LAL Ph+ le 02/02/2010). Prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéines kinases L01XE24 ponatinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire des spécialités ICLUSIG dans l'ensemble des indications de l'AMM et à la lumière de nouvelles données.

Lors de l'inscription de la spécialité ICLUSIG, l'avis rendu le 21 janvier 2015 par la Commission a été le suivant[1] :

- le service médical rendu par ICLUSIG est important dans les indications de l'AMM.
- l'ASMR distingue 3 situations selon l'indication et la présence ou non de la mutation T315I :
    - En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
    - En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.
    - En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

La population cible avait été estimée par la commission de la Transparence à une incidence de 110 à 230 patients par an avec une majorité de patients dans la LMC, en se basant sur les données d'incidence de la littérature et les données de passage à un autre traitement ITK relevées dans les essais cliniques disponibles alors.

[1] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 janvier 2015. ICLUSIG. Inscription. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf [consulté le 06/03/2019]

Le laboratoire propose une estimation de la population cible en segmentant par maladie et en présence ou non de la mutation et à l'aide :

- d'une modélisation intégrant des données de prévalence extrapolées de registres et des données d'arrêt de traitement issus des essais cliniques ayant évalué les ITK dans la LMC ;
- d'une actualisation des données d'arrêt de traitement dans la LAL Ph+.

Il revendique ainsi une estimation maximale de 1 800 patients dont 1 710 patients atteints de LMC parmi lesquels 150 auraient une mutation T315I, et 90 patients atteints de LAL Ph+ parmi lesquels 34 auraient une mutation T315I.

Le laboratoire a de plus notifié des modifications de RCP concernant principalement les rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » provenant de l'ajout des résultats actualisés d'efficacité de l'analyse finale de l'étude PACE[2] (voir Annexe).
La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation en termes de SMR et d'ASMR.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;
- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Les conclusions de la commission de la Transparence concernant l'inscription d'ICLUSIG dans ces deux indications avaient été les suivantes (avis CT du 21 janvier 2015) [1] :

Niveau de SMR	**Important**
Niveau d'ASMR	**« En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.** **En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.** **En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.»**
Population cible	La population cible d'ICLUSIG est représentée par trois groupes de patients correspondant aux indications de la spécialité à savoir : - patients LMC tous stades confondus, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération

[2] Etude de phase II non comparative examinée lors de la première évaluation d'ICLUSIG (avis de la commission de la Transparence du 21 janvier 2015).

(dasatinib ou nilotinib),
- patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib),
- patients LMC tous stades confondus et LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I.

Patients LMC toutes phases confondues, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib)

En France, l'incidence de la LMC est estimée entre 1 et 2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants[3], soit 656 à 1 312 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1er janvier 2013[4]. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans plus de 95% des cas de LMC[5], soit 623 à 1 246 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, le nilotinib et/ou le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

LMC Ph+ en phase chronique :

Environ 97% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique[3], soit 604 à 1 209 nouveaux cas par an. Trois stratégies sont envisageables :

1) Imatinib en 1ère ligne / Nilotinib en 2ème ligne :

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21%[6,7]. Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 45%[8]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 38 à 114 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.

2) Imatinib en 1ère ligne / Dasatinib en 2ème ligne :

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21% [6,7]. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%[9]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 39 à 117 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.

3) Nilotinib en 1ère ligne / Dasatinib en 2ème ligne :

Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 1ère ligne est estimé entre 16 et 18%[7]. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec au nilotinib est estimé entre 46 et 82%[10,11]. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 45 à 179 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne.

Le nombre de patients LMC Ph+ en phase chronique éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3ème ligne serait compris entre 40 et 180 patients par an.

[3] SFH. Référentiel 2009.
[4] INSEE. Évolution de la population jusqu'en 2013.
[5] EMA. EPAR from the CHMP on BOSULIF. EMA/70979/2013. 2013.
[6] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, *et al*. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004. [étude IRIS].
[7] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, *et al*. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9. [étude ENESTnd].
[8] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al*. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542-51.
[9] Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, *et al*. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010;95(2):232-40.
[10] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, *et al*. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 2007;109(2):497-9.
[11] Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, *et al*. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009;114(20):4361-8.

LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique :
Environ 3% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase accélérée ou en crise blastique[12], soit 20 à 39 nouveaux cas par an. Dans cette sous-population, le taux d'échec de traitement aux ITK peut être estimé à environ 50%.
Le nombre de patients LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 20 patients par an.
Ainsi, environ 50 à 200 patients LMC Ph+, tous stades confondus seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG.

Patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib)
En France, l'incidence de la LAL est estimée entre 0,5 et 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants[13,14], soit 328 à 656 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1er janvier 2013[4]. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans 20 à 40% des cas de LAL[15,16,17], soit 66 à 262 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, puis le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).
En l'absence de données issues de la littérature sur la fréquence des échecs aux traitements de 1ère et 2nde ligne chez les patients atteints de LAL Ph+, nous prenons comme hypothèse que ces fréquences sont similaires à celles définies pour la LMC Ph+.
Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1ère ligne est estimé entre 14 et 21%[6,7]. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2ème ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%[9].
Le nombre de patients LAL Ph+ éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 30 patients par an.

Les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I sont comptabilisés dans le calcul des deux précédents groupes

Au total, la population cible de patients éligibles à un traitement par ICLUSIG peut être estimée entre 110 et 230 patients par an.

Par ailleurs, dans son avis du 21 juin 2017 relatif aux modifications de RCP d'ICLUSIG, la Commission a notamment pris en compte les évolutions suivantes[18] :

- les recommandations du PRAC concernant le risque de réactivation de l'hépatite B sous ITK ;
- les données de tolérance obtenues dans les études en cours.

La Commission a pris acte de ces modifications et a estimé qu'elles n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

[12] ESMO (European Society for Medical Oncology). Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii72-7.
[13] Huguet F. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte. La revue du praticien 2011;61:603-09
[14] SFH. La leucémie aiguë lymphoblastique. Fiche d'information patient rédigée par les médecins de la société française d'hématologie. 2009
[15] Moorman A.V et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-3197
[16] Moorman A.V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia.Blood 2010;115:206-214.
[17] Burmeister T, Schwartz S, Bartram C.R et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. Blood 2008;112:918-19
[18] HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 juin 2017. ICLUSIG. Modifications des conditions d'inscription. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16189_ICLUSIG_PIS_RCP_Avis2_CT16189.pdf [consulté le 06/03/19]

05 DONNEES D'UTILISATION

Le laboratoire a fourni les données de l'étude PEARL[19] observationnelle, rétrospective, ayant inclus 62 patients ayant bénéficié du traitement par ICLUSIG dans le cadre du programme d'ATU, dont 48 patients ayant une LMC en phase chronique, 6 en phase accélérée et 8 en phase blastique. Les critères d'éligibilité à l'ATU étaient l'échec ou l'intolérance à au moins 2 ITK et ou la présence de mutation T315I.
A l'instauration du ponatinib, les patients en phase chronique avaient un âge médian de 47,6 ans et 25 % avaient une mutation T315I (n=12/48). La mutation T315I était présente chez 2 des 6 patients en phase accélérée et 3 des 8 patients en phase blastique.
L'analyse des traitements antérieurs indique que deux-tiers des patients en phase chronique (n=32), 3 des 6 patients en phase accélérée et 5 des 8 patients en phase blastique étaient traités par ICLUSIG à partir de la 4ème ligne de traitement. La majorité des patients en phase chronique avait reçu de l'imatinib en 1ère ligne (n= 42/48).
A la date d'analyse, le suivi médian était de 26,5 mois (2-42) avec une exposition médiane au traitement par ponatinib de 19 mois (0-42) à la dose médiane de 45 mg à l'instauration.

La Commission regrette néanmoins l'absence de données de suivi des patients inclus dans le cadre du post-ATU.

Pour information, d'après les données du SNDS, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement d'ICLUSIG en 2018 a été de 432.

06 REEVALUATION DE LA POPULATION CIBLE

Considérant :
- l'augmentation de l'incidence dans la LMC,
- l'augmentation de la prévalence liée à l'allongement de l'espérance de vie des patients atteints grâce au traitement par ITK,
- la disponibilité de données de prévalence dans la LMC,
- le recul sur le traitement par ITK ainsi que la disponibilité de données de suivi à moyen et long terme dans les essais cliniques (utilisés pour estimer le passage à un autre traitement par ITK),
- la durée médiane de traitement par ICLUSIG au-delà d'un an.

la Commission estime que la réévaluation de la population cible dans la LMC par sa prévalence est pertinente.
Par ailleurs, la disponibilité de données sur la fréquence de mutation T315I, bien que de faible niveau de preuve, permet d'approcher la population des patients ayant ou non cette mutation aussi bien dans la LMC que dans la LAL Ph+.

La population cible correspond à l'estimation des trois sous-populations décrites ci-après, segmentées selon les différents niveaux d'ASMR (avis CT du 21 janvier 2015).

[19] Heiblig M, Rea D, Chretien ML et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. Exp Hematol. 2018;67:41-48.

6.1.1 Patients avec une LMC toutes phases confondues, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés, en l'absence de la mutation T315I

Le laboratoire a proposé une estimation de cette population par une modélisation intégrant des données de prévalence extrapolées de registres et des données d'arrêt de traitement issus des essais cliniques ayant évalué les ITK. Cette approche a été retenue, les résultats ainsi que leurs limites sont présentées ci-après.

Une estimation de la prévalence de la LMC en France publiée en 2018[20] a été réalisée via un modèle intégrant les éléments suivants :

- des données d'incidence de la LMC par âge et par sexe disponibles dans deux études portant sur 6 registres de cancer [21,22] ; les données rapportées concernaient des périodes variables allant de 1980 à 2009.
- les données de projection démographiques 2007-2060 de l'INSEE[23]
- des hypothèses de survie dite relative des patients atteints de LMC, destinée à approcher la mortalité toutes-causes des patients atteints de LMC ; ces hypothèses se basant sur des données de Suède, des Pays-Bas et des Etats-Unis publiées entre 2013 et 2016[20].

Ce modèle estime la prévalence de la LMC tous stades confondus à environ 18 cas pour 100 000 habitants en 2018, soit après extrapolation aux données INSEE du 1er janvier 2018 environ 11 400 patients.
A noter qu'une étude réalisée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie (données disponible entre 2006 et 2014) a estimé la prévalence de cas de LMC à 16,3 cas pour 100 000 habitants, selon un algorithme incluant données d'hospitalisation et données de remboursement des ITK[24].

Le laboratoire a proposé une modélisation pour estimer de façon dynamique (chaque année) le nombre de patients atteints de LMC en 1ère, 2ème et 3ème lignes et plus.
L'année 2006 a été retenue comme point de départ de la modélisation (date d'obtention de l'AMM de SPRYCEL) avec une prévalence de LMC estimée à 9,4 pour 100 000 soit 5 750 patients.
La modélisation a intégré annuellement de nouvelles cohortes entrantes sur l'horizon 2006 à 2025 selon les données d'incidence et de survie relative issues du modèle précédent.
Le laboratoire a considéré, d'après ses données de vente, que le traitement de 1ère ligne correspondait à l'imatinib et était introduit dès le diagnostic. La part des patients passant en 2ème puis 3ème ligne de traitement a été déterminée par les probabilités instantanées de passage entre les états successifs.

Pour calculer les probabilités de passage entre 1ère et 2ème ligne de traitement, puis entre 2ème et 3ème ligne de traitement, les incidences cumulées d'arrêts des ITK observés dans les essais cliniques ont été considérés pour différentes durées de suivi et selon les hypothèses suivantes :

- pour le passage en 2ème ligne de traitement, les incidences cumulées d'arrêt sous imatinib observées dans l'étude ENESTnd ont été retenues au détriment de celles observées dans

[20] Delord M, Foulon S, Cayuela J-M and al. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. Leuk Res. 2018;69:94–9.
[21] Corm S, Roche L, Micol J-B and al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study. Blood 2011;118(16):4331–7.
[22] Penot A, Preux P-M, Le Guyader S and al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980–2009. Leuk Lymphoma 2015;56:1771–7.
[23] Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Le scénario central de projections de population 2007–2060 pour la France métropolitaine - Projections de population 2007-2060 pour la France métropolitaine Insee. https://www.insee.fr/fr/statistiques/2517722?sommaire=2020101#consulter-sommaire. [consulté le 19/03/2019]
[24] Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A et al. Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCRABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study. DOI: 10.1002/cam4.2200

l'étude IRIS, moins récente [25,26,27]; toutefois, à 10 ans, les données d'ENESTnd ne permettent pas de documenter le taux d'arrêt de l'imatinib : le taux de 51,7 % observé dans l'étude IRIS après un suivi de 10,9 ans a été utilisé [28] ;

- pour le passage en 3ème ligne de traitement, les incidences cumulées d'arrêt sous dasatinib observées dans l'étude CA180-035 ont été retenues [29,30,31,32] ; toutefois, à 10 ans, les données de l'étude CA180-035 ne permettent pas de documenter le taux d'arrêt du dasatinib : il a été fait l'hypothèse conservatrice qu'il n'y a pas plus d'arrêts de traitement pour « intolérance » ou pour « échec + progression » au-delà de 7 ans.

D'après cette modélisation, en 2018, le nombre de patients atteints de LMC et traités en 1ère et 2ème ligne serait de 7590 et 1860 respectivement. Le nombre de patients en 3ème ligne et plus serait de 1710 (960 suite à une intolérance et 750 suite à un échec/progression à un ITK en 2ème ligne).

Le laboratoire a par ailleurs réalisé des analyses de sensibilité dont :

- une modélisation considérant les incidences cumulées d'arrêt sous imatinib observées dans l'étude IRIS[33,34,35,28] et non l'étude ENESTnd ; d'après cette modélisation, en 2018, le nombre de patients atteints de LMC estimés en 1ère et 2ème ligne serait de 8120 et 1870 respectivement. Le nombre de patients en 3ème ligne et plus serait de 1540 (660 suite à une intolérance et 880 suite à un échec/progression à un ITK en 2ème ligne).
- une modélisation considérant les incidences cumulées d'arrêt sous nilotinib au lieu du dasatinib en 2ème ligne observées dans l'étude CAMN107A2101[36,37,38] ; d'après cette modélisation, en 2018, le nombre de patients atteints de LMC estimés en 1ère et 2ème ligne serait de 7770 et 1550 respectivement. Le nombre de patients en 3ème ligne et plus serait

[25] Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2251–9.
[26] Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol 2011;12(9):841–51.
[27] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016;30(5):1044–54.
[28] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2017 09;376(10):917–27.
[29]Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26(19):3204–12.
[30] Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PED, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica 2010;95(2):232–40.
[31] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brümmendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood 2014;123(15):2317–24.
[32] Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol 2016;91(9):869–74.
[33] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994–1004.
[34] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355(23):2408–17.
[35] Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23(6):1054–61.
[36] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007;110(10):3540–6.
[37] Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 2011;117(4):1141–5.
[38] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia 2013;27(1):107–12

de 2130, suite à une intolérance ou un échec/progression à un ITK en 2ème ligne pour respectivement 910 et 1220 patients.

Considérant l'ensemble de ces hypothèses, le nombre de patients en 3ème ligne de traitement et plus serait compris entre 1540 et 2130.

L'utilisation de données issues de ces essais cliniques ainsi que les hypothèses choisies appellent les remarques suivantes :

- Le modèle retenu prend en compte en 1ère ligne uniquement les données du traitement par imatinib ; il est possible d'utiliser le nilotinib[39] dès la 1ère ligne de traitement. Ce dernier est associé à des taux d'arrêt qui seraient inférieurs à celui de l'imatinib ; de plus d'après avis d'expert, de plus en plus de patients seraient traités en 1ère ligne par nilotinib ;
- Il n'existe pas de justification clinique pertinente à préférer le modèle utilisant les données de l'étude ENESTnd pour décrire les probabilités de passage en première ligne plutôt que celui utilisant les données de l'étude IRIS, étant donné les limites de transposabilité de chaque étude ;
- Les données d'arrêt de traitement, notamment pour intolérance, sont issues d'une seule étude pour chaque ITK, sans considérer les données issues des autres études du développement, qui montrent parfois un pourcentage d'arrêt pour intolérance moins élevé ;
- Le modèle ne prend pas en compte les périodes de rémission sans traitement de certains patients, et considère que les patients sont traités sur une période de 10 ans. Les critères nécessaires pour arrêter le traitement sont notamment une réponse moléculaire profonde et maintenue, celle-ci étant plus rapidement obtenue avec des ITK de 2ème génération. Le pourcentage des patients présentant ces critères n'est pas précisément connu mais peut être approché par les données de réponse moléculaire des essais cliniques (environ 50 % des patients traités par dasatinib ou nilotinib et 30 % des patients traités imatinib avaient une réponse moléculaire maintenue à 5 ans), bien que s'agissant d'une surestimation en l'absence de connaissance des autres critères[40] ; d'après avis d'expert, environ un quart des patients ayant arrêté le traitement ne rechuteront pas ;
- Les patients de ces essais ne sont pas transposables aux patients atteints de LMC en dehors de toutes conditions expérimentales : les patients inclus devaient être en bon état général (ECOG ou 1), avaient un âge moyen à l'inclusion plus précoce (<60 ans) que la moyenne d'âge, et le ratio hommes femmes n'était pas respecté ; ces éléments sont en faveur de probabilité de passages plus longues que dans la population générale

De plus, d'après l'étude PEARL ayant inclus notamment 48 patients ayant une LMC chronique et ayant bénéficié du traitement par ICLUSIG grâce au programme d'ATU, deux-tiers des patients étaient traités par ICLUSIG au moins en 4ème ligne de traitement.

L'association de ces remarques conduit à une surestimation de la prévalence des patients traités en 3ème ligne et plus. Compte tenu de ces éléments et du profil de tolérance d'ICLUSIG, la Commission considère que la population de patients traités à ce stade de la stratégie thérapeutique est estimée à une prévalence au maximum égale à 1540 patients, soit la borne basse des différents scenarii proposés pour l'estimation.

Dans cette sous-population, les patients ne devaient pas avoir de mutation T315I. Les données existantes pour quantifier la part de patients ayant développé une mutation T315I parmi les patients atteints de LMC sont de faible niveau de preuve et anciennes. Celles-ci indiquent que cette mutation serait retrouvée chez un maximum de 8 % des patients[41] atteints de LMC. La fréquence de survenue de la mutation T315I augmente avec le nombre de lignes thérapeutiques.

[39] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 6 avril 2011. TASIGNA. Inscription. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/tasigna_-_ct-9624.pdf [consulté le 06/03/2019]
[40] Hochhaus A, Saglio G, Hughes P and al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial ; Leukemia 2016 ;30: 1044–54.
[41] Soverini S, Iacobucci I, Baccarani M, Martinelli G. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemias. Haematologica. 2007 Apr;92(4):437–9.

Aussi, il est probable que ce pourcentage parmi les patients traités en 3ème ligne et plus soit plus important.

Au total, la population cible d'ICLUSIG dans cette sous-indication est estimée à un maximum de 1 400 patients.

6.1.2 Patients avec une LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, en l'absence de mutation T315I

En l'absence de données de prévalence et considérant :

- la stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LAL,
- le positionnement d'ICLUSIG à partir de la 3ème ligne,

l'estimation de la population cible dans cette sous-indication est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles de 2012[42]. Ainsi le nombre de nouveaux cas de LAL permettant d'initier l'estimation de la population cible est de 810, dont environ 400 survenant à l'âge adulte[42].
Les LAL à chromosome Philadelphie Ph+ représenteraient environ 30 % des LAL de l'adulte[43,44,45] soit environ 120 patients.
Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour estimer le pourcentage de patients atteignant la 3ème ligne de traitement, en l'absence de mutation T315I.
D'après avis d'expert, environ 50 % des patients atteindront la rémission complète et ne rechuteront pas, soit 60 patients.
La part de patients atteints de LAL Ph+ ayant la mutation T315I est approchée par les données disponibles chez les patients ayant été traités par imatinib qui indiquent un pourcentage de 37 % de ces patients, ce qui correspondrait à 38 patients n'ayant pas cette mutation[41].

Au total la population cible d'ICLUSIG dans cette sous-indication est estimée à un maximum de 60 patients.

6.1.3 Patients avec une LMC tous stades confondus ou une LAL Ph+ et ayant développé une mutation T315I

La mutation T315I peut survenir dès la 2ème ligne de traitement de LMC ou de LAL Ph+.
La population cible dans cette sous-indication est estimée à partir des données précédemment détaillées, à savoir :

- un nombre de patients ayant une LMC estimé à environ 1 550 patients en 2ème ligne de traitement (fourchette basse des 3 scenarii de modélisation développés en 5.1.1) et de 1 540 en 3ème ligne de traitement et plus ;
- un nombre de patients atteints adultes de LAL Ph+ en 2ème ligne de traitement de 60 patients ;
- une donnée sur la fréquence maximale de survenue de la mutation T315I de 8 % des patients atteints de LMC et 37 % des patients atteints de LAL Ph+, limitée en raison du faible niveau de preuve de la source de données.

Au total, la population cible d'ICLUSIG en présence de mutation T315I serait au maximum de 280 patients. Il s'agit d'une fourchette haute compte tenu de la surestimation du nombre de patients atteints de LMC en 3ème ligne de traitement et plus.

---

[42] HCL, INVS, INCa. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 - Hémopathies malignes [Internet]. 2013. Available from: e-cancer.fr
[43] Moorman A.V et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-3197
44 Moorman A.V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia.Blood 2010;115:206-214.
45 Burmeister T, Schwartz S, Bartram C.R et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. Blood 2008;112:918-19

07 CONCLUSION SUR LA POPULATION CIBLE

Compte tenu de ces éléments, la population cible totale d'ICLUSIG est estimée à un maximum de 1 740 patients, avec :

- **un maximum de 1 400 patients avec une LMC toutes phases confondues, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés, en l'absence de la mutation T315I ;**
- **un maximum de 60 patients avec une LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié en l'absence de mutation T315I ;**
- **un maximum de 280 patients avec une LMC tous stades confondus ou une LAL Ph+ et ayant développé une mutation T315I.**

08 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'ICLUSIG

<table>
<tr><th>Version du RCP du 27 janvier 2017</th><th>Version du RCP en vigueur depuis le 20 septembre 2018</th></tr>
<tr><td colspan="2">4.2 Posologie et mode d'administration</td></tr>
<tr><td>
<u>Prise en charge des toxicités</u>
…
Tableau 1 Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression
<table>
<tr><td rowspan="3">PNN* < 1,0 x 10^9/l
ou
plaquettes sanguines
< 50 x 10^9/l</td><td>Première apparition :
• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Seconde apparition :
• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Troisième apparition :
• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès que le PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td colspan="2">*PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles</td></tr>
</table>
</td><td>
<u>Prise en charge des toxicités</u>
…
Tableau 1 Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression
<table>
<tr><td rowspan="3">PNN* < 1,0 x 10^9/l
ou
plaquettes sanguines
< 50 x 10^9/l</td><td>Première apparition :
• ~~Suspendre la prise d'Iclusig~~ Iclusig doit être suspendu et ~~reprendre~~ repris à la même dose ~~initiale de 45 mg~~ dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>~~Seconde apparition :~~ Réapparition à 45 mg :
• ~~Suspendre la prise d'Iclusig~~ Iclusig doit être suspendu et ~~reprendre~~ repris à la dose de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>~~Troisième apparition :~~ Réapparition à 30 mg :
• ~~Suspendre la prise d'Iclusig~~ Iclusig doit être suspendu et ~~reprendre~~ repris à la dose de 15 mg dès que le PNN ≥ 1,5 x 10^9/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10^9/l</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td><u>Mode d'administration</u>
Avaler les comprimés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés. Prendre Iclusig au moment ou en dehors des repas.</td><td><u>Mode d'administration</u>
Iclusig s'administre par voie orale. Avaler les comprimés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés. Prendre Iclusig au moment ou en dehors des repas.</td></tr>
<tr><td colspan="2">4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</td></tr>
<tr><td>Occlusion artérielle
Des occlusions artérielles, incluant infarctus du myocarde d'évolution fatale, accident vasculaire cérébral, occlusions artérielles rétiniennes associées dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue, sténose des grosses artères cérébrales, maladie vasculaire périphérique sévère, sténose de l'artère rénale (associée à une aggravation de l'hypertension artérielle, une hypertension labile ou une hypertension résistante) et nécessité d'instaurer en urgence des procédures de revascularisation, sont survenues chez des patients traités par Iclusig. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, y</td><td>Occlusion artérielle
Des occlusions artérielles, incluant infarctus du myocarde d'évolution fatale, accident vasculaire cérébral, occlusions artérielles rétiniennes associées dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue, sténose des grosses artères cérébrales, maladie vasculaire périphérique sévère, sténose de l'artère rénale (associée à une aggravation de l'hypertension artérielle, une hypertension labile ou une hypertension résistante) et nécessité d'instaurer en urgence des procédures de revascularisation, sont survenues chez des patients traités par Iclusig. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, y</td></tr>
</table>

compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les évènements indésirables artériels occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. Il est probable que le risque d'événements artériels occlusifs soit dose-dépendant (voir rubriques 4.2 et 5.1). Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins 48 mois de suivi), des effets indésirables occlusifs artériels (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Certains patients ont présenté plus d'un événement. Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et 9% des patients traités par Iclusig.% Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels graves ont été observés chez 19% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9%, 7% et 7% des patients traités par Iclusig (voir rubrique 4.8). Le délai médian d'apparition des premiers événements artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de 329, 537 et 481 jours, respectivement. Iclusig ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, il convient d'envisager d'autres options de traitement avant l'instauration du traitement par le ponatinib. Avant l'instauration du traitement par le ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib. Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une occlusion artérielle, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion artérielle. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).	compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les évènements indésirables artériels occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. Il est probable que le risque d'événements artériels occlusifs soit dose-dépendant (voir rubriques 4.2 et 5.1). Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins ~~48~~ 64 mois de suivi), des effets indésirables occlusifs artériels (graves et non graves) ont été observés chez ~~23~~ 25% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Certains patients ont présenté plus d'un événement. Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et ~~9~~ 11% des patients traités par Iclusig.~~%~~ Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels graves ont été observés chez ~~19~~ 20% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez ~~9~~ 10%, 7% et ~~7~~ 9% des patients traités par Iclusig (voir rubrique 4.8). Le délai médian d'apparition des premiers événements artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de ~~329~~351, ~~537~~611 et ~~481~~605 jours, respectivement. Iclusig ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, il convient d'envisager d'autres options de traitement avant l'instauration du traitement par le ponatinib. Avant l'instauration du traitement par le ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib. Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une occlusion artérielle, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion artérielle. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Thromboembolie veineuse Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins 48 mois de suivi), des thromboembolies veineuses sont survenues chez 6% des patients (fréquences observées pendant le traitement). Des thromboembolies veineuses graves ont été rapportées chez 5% des patients (fréquences observées pendant le traitement) (voir rubrique 4.8).	*Thromboembolie veineuse* Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins 64 ~~48~~ mois de suivi), des thromboembolies veineuses sont survenues chez 6% des patients (fréquences observées pendant le traitement). Des thromboembolies veineuses graves ont été rapportées chez 5% des patients (fréquences observées pendant le traitement) (voir rubrique 4.8).
	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Des cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Iclusig après la mise sur le marché. Le SEPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des signes et des symptômes tels que des convulsions, des céphalées, une diminution de la vigilance, une altération du fonctionnement mental, une perte de la vue et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques. En cas de survenue, interrompre le traitement par Iclusig et reprendre le traitement uniquement lorsque l'événement est résolu et si le bénéfice de la poursuite du traitement l'emporte sur le risque de SEPR.
4.8 Effets indésirables	
Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Par ailleurs, après environ 2 ans de suivi, il a été recommandé à tous les patients en cours de traitement à la posologie de 45 mg par jour, une réduction de la dose, et ce même en l'absence d'événements indésirables, au regard de l'apparition continue d'événements vasculaires occlusifs dans l'essai clinique. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 48 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints LMC-PA et de 2,9 mois chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 29 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PC, soit 64% de la dose de 45 mg prévue ; l'intensité médiane de la dose était supérieure dans les maladies plus avancées (34 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients LMC-PB/LAL Ph+). Les effets indésirables graves les plus fréquents > 2% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (7,1%), pancréatite (5,8%), pyrexie (5,0%), douleurs abdominales (5,0%), infarctus du myocarde (4,0%), fibrillation auriculaire (4,0%), artériopathie oblitérante périphérique (3,8%), anémie (3,6%), angine de poitrine (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), hypertension (2,7%), insuffisance cardiaque congestive (2,4%), accident	Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Par ailleurs, après environ 2 ans de suivi, il a été recommandé à tous les patients en cours de traitement à la posologie de 45 mg par jour, une réduction de la dose, et ce même en l'absence d'événements indésirables, au regard de l'apparition continue d'événements vasculaires occlusifs dans l'essai clinique. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de ~~48~~ 64 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints LMC-PA et de 2,9 mois chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de ~~29~~ 28 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PC, soit ~~64~~ 63% de la dose de 45 mg prévue ; l'intensité médiane de la dose était supérieure dans les maladies plus avancées (~~34~~ 32 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients LMC-PB/LAL Ph+). Les effets indésirables graves les plus fréquents > 2% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (7,~~1~~ 3%), pancréatite (5,8%), ~~pyrexie (5,0%),~~ douleurs abdominales ~~(5,0%), infarctus du myocarde (4,0~~ 4,7%), fibrillation auriculaire (4,~~0%),~~ 5%), pyrexie (4,5%), infarctus du myocarde (4,0%) artériopathie oblitérante périphérique (3,8%), anémie (3,~~6~~ 8%), angine de poitrine (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), hypertension

vasculaire cérébral (2,4%), maladie coronarienne (2,4%), sepsis (2,2%) et augmentation du taux de lipase (2,0%).

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9%, 7% et 7% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables veineux occlusifs graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5% des patients.

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et 9% des patients traités par Iclusig. %Des effets indésirables artériels occlusifs (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 19% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

Des thromboembolies veineuses (fréquences observées pendant le traitement) sont apparues chez 6% des patients. L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-PB que chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PC. Aucun événement veineux occlusif d'issue fatale n'a été rapporté.

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de 17% dans le groupe LMC-PC, de 11% dans le groupe LMC-PA, de 15% dans le groupe LMC-PB et de 9% dans le groupe LAL Ph+.

Tableau 4 : effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des évènements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite, cellulite

(2,9%), maladie coronarienne (2,7%), insuffisance cardiaque congestive (2,4%), accident vasculaire cérébral (2,4%), ~~maladie coronarienne (2,4%),~~ sepsis (2,4%), cellulite (2,2%), insuffisance rénal aiguë (2,0%), infection des voies urinaires (2,0%) et augmentation du taux de lipase (2,0%).

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez ~~9~~ 10%, 7% et ~~7~~ 9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables veineux occlusifs graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5% des patients.

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et ~~9~~ 11% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables artériels occlusifs (graves et non graves) ont été observés chez ~~23~~ 25% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez ~~19~~ 20% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

Des thromboembolies veineuses (fréquences observées pendant le traitement) sont apparues chez 6% des patients. L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-PB que chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PC. Aucun événement veineux occlusif d'issue fatale n'a été rapporté.

~~L'incidence~~ Après un suivi minimum de 64 mois, la prévalence des ~~événements~~ réactions indésirables ~~associés au traitement et~~ ayant entraîné ~~son interruption~~ l'arrêt du traitement était de ~~17~~ 20% dans le groupe LMC-PC, de 11% dans le groupe LMC-PA, de 15% dans le groupe LMC-PB et de 9% dans le groupe LAL Ph+.

Réactions cutanées sévères (SCAR)

Des réactions cutanées sévères (telles que syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées avec certains inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Les patients doivent être avertis de signaler immédiatement toute suspicion de réaction cutanée, en particulier la présence de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de symptômes systémiques.

Tableau 4 : effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des évènements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite, cellulite

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids, hyponatrémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral, conjonctivite
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids, hyponatrémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible *
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral, conjonctivite, troubles visuels
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne~~, troubles visuels~~

Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive, sténose de l'artère rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté

Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire
	Peu fréquent	Ischémie myocardique~~, syndrome coronarien aigu,~~ gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive, sténose de l'artère rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté

	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale, hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopécie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative, hyperkératose, hyperpigmentation de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur

	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale, hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée, prurit
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopécie~~, prurit,~~ exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative, hyperkératose, hyperpigmentation de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur

d'administration	Fréquent	Frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

Tableau 5 : Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez ≥ 2% des patients, tous groupes pathologiques confondus, dans l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de 48 mois pour tous les patients inclus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	13	13	13	14
Diminution du taux de phosphore	10	9	13	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux d'amylase	3	3	4	3
Diminution du taux de potassium	2	< 1	6	2
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de	2	2	4	2

d'administration	Fréquent	Frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

* Rapports spontanés provenant de l'expérience après la mise sur le marché

Tableau 5 : Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez ≥ 2% des patients, tous groupes pathologiques confondus, dans l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de ~~48~~ 64 mois pour tous les patients inclus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	~~13~~ 14	~~13~~ 14	13	14
Diminution du taux de phosphore	10	~~9~~ 10	13	9
Augmentation du taux de glucose	7	~~7~~ 8	~~12~~ 13	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	~~5~~ 6	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	~~6~~ 5	3
Augmentation du taux d'amylase	~~3~~ 4	~~3~~ 4	4	3
Diminution du taux de potassium	2	< 1	6	2
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	2	4	2

phosphatase alcaline				
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1

ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine.
*Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.

Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]
Tableau 7 : Efficacité d'Iclusig chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC en phase chronique

	Globale (N = 267)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
Réponse cytogénétique			
Majeure (MCyR) [a] % (IC à 95%)	55% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complète (CCyR) % (IC à 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Réponse moléculaire majeure [b] (RMM) % (IC à 95%)	39% (33-46)	34% (27-40)	58% (45-70)

[a] Le critère principal d'évaluation pour les cohortes atteintes de LMC-PC était la MCyR, qui associe à la fois les réponses cytogénétiques complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).
[b] Mesurée dans le sang périphérique. Définie comme un rapport ≤ 0,1% des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit ≤ 0,1% BCR-ABL^{IS} ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 (p210)), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative reverse (qRT PCR).
Gel de la base au 3 août 2015

Les patients atteints de LMC-PC qui avaient reçu moins d'ITK antérieurs ont obtenu de meilleures réponses cytogénétique, hématologique et moléculaire. Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux, trois ou quatre ITK, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) et 58% (7/12) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par Iclusig, respectivement.
Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à

[...]
Tableau 7 : Efficacité d'Iclusig chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC en phase chronique

	Globale (N = 267)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
Réponse cytogénétique			
Majeure (MCyR) [a] % (IC à 95%)	55% (~~50~~ 49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complète (CCyR) % (IC à 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Réponse moléculaire majeure [b] (RMM) % (IC à 95%)	~~39%~~ ~~(33-46~~ 40% (35-47)	~~34%~~ ~~(27-40~~ 35% (28-42)	58% (45-70)

[a] Le critère principal d'évaluation pour les cohortes atteintes de LMC-PC était la MCyR, qui associe à la fois les réponses cytogénétiques complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).
[b] Mesurée dans le sang périphérique. Définie comme un rapport ≤ 0,1% des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit ≤ 0,1% BCR-ABL^{IS} ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 (p210)), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative reverse (qRT PCR).
Gel de la base au ~~3 août 2015~~ 6 février 2017

Les patients atteints de LMC-PC qui avaient reçu moins d'ITK antérieurs ont obtenu de meilleures réponses cytogénétique, hématologique et moléculaire. Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux, trois ou quatre ITK, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) et 58% (7/12) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par Iclusig, respectivement.
Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à

l'inclusion, 49% (66/136) ont obtenu une MCyR. Pour chacune des mutations de BCR-ABL détectées chez plus d'un patient atteint de LMC-PC à l'inclusion, une MCyR a été obtenue suite au traitement par Iclusig. Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois (intervalle : 1,6 à 11,3 mois) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 5,5 mois (intervalle : 1,8 à 47 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 48 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, 82% (IC à 95% : [74% - 88%]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 32,2 mois) qui ont obtenu une MCyR devraient maintenir cette réponse à 48 mois et 61% (IC à 95% : [51% - 79%]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 36 mois. Avec un suivi minimum de 48 mois, 3,4% (9/267) des patients atteints de LMC-PC ont vu leur maladie se transformer en LMC-PA ou en LMC-PB.	l'inclusion, 49% (66/136) ont obtenu une MCyR. Pour chacune des mutations de BCR-ABL détectées chez plus d'un patient atteint de LMC-PC à l'inclusion, une MCyR a été obtenue suite au traitement par Iclusig. Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois (intervalle : 1,6 à 11,3 mois) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 5,5 mois (intervalle : 1,8 à ~~47~~ 55,5 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de ~~48~~ 64 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, 82% (IC à 95% : [74% - 88%]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 32,2 mois) qui ont obtenu une MCyR devraient maintenir cette réponse à 48 mois et 61% (IC à 95% : [51% - ~~79~~ 70%]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 36 mois. La probabilité que les patients atteints de LMC-PC maintiennent leur MCyR et leur MMR n'a pas changé lorsque l'analyse a été prolongée jusqu'à 5 ans. Avec un suivi minimum de ~~48~~ 64 mois, 3,4% (9/267) des patients atteints de LMC-PC ont vu leur maladie se transformer en LMC-PA ou en LMC-PB. Pour l'ensemble des patients atteints de LMC-PC (n = 267), ainsi que pour les patients de la cohorte A du groupe LMC-PC Résistant/Intolérant (N = 203) et les patients de la cohorte B T315I (N = 64), la survie globale médiane n'a pas encore été atteinte. Pour l'ensemble du groupe LMC-PC, la probabilité de survie à 2, 3, 4 et 5 ans est estimée à 86,0%, 81,2%, 76,9% et 73,3%, respectivement, comme le montre la Figure 1.
Les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR ou une MMR au cours de la première année de traitement affichaient une amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG par rapport aux patients qui n'ont pas obtenu les réponses thérapeutiques. Une MCyR à 3 mois présentait une forte corrélation statistiquement significative avec la SSP et la SG (p < 0,0001 et p = 0,0025, respectivement). La signification statistique a été obtenue dans la corrélation de la SSP et de la SG avec une MCyR à 12 mois (p = 0,0008 et p = 0,0214, respectivement).	Les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR ou une MMR au cours de la première année de traitement affichaient une amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG par rapport aux patients qui n'ont pas obtenu les réponses thérapeutiques. Une MCyR à 3 mois présentait une forte corrélation statistiquement significative avec la SSP et la SG (p < 0,0001 et p = 0,~~0025~~ 0006, respectivement). La signification statistique a été obtenue dans la corrélation de la SSP et de la SG avec une MCyR à 12 mois (p = <0,~~0008~~ 0001 et p = 0,~~0214~~ 0012, respectivement).
Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+ était respectivement de 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,8 mois), 1,0 mois (intervalle : 0,4 à 3,7 mois) et 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,5 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 48 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, la durée médiane de la MaHR, dans le cas des patients atteints de LMC-PA (durée médiane du traitement : 19,4 mois), de LMC-PB (durée médiane du traitement : 2,9 mois) et de LAL Ph+ (durée médiane du traitement : 2,7 mois), a été estimée respectivement à 12,9 mois (intervalle : 1,2 à 52+ mois), 6,0	Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+ était respectivement de 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,8 mois), 1,0 mois (intervalle : 0,4 à 3,7 mois) et 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,5 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de ~~48~~ 64 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, la durée médiane de la MaHR, dans le cas des patients atteints de LMC-PA (durée médiane du traitement : 19,4 mois), de LMC-PB (durée médiane du traitement : 2,9 mois) et de LAL Ph+ (durée médiane du traitement : 2,7 mois), a été estimée respectivement à 12,9 mois (intervalle : 1,2 à ~~52+~~ 68,4 mois),

mois (intervalle : 1,8 à 47,4+ mois), et 3,2 mois (intervalle : 1,8 à 12,8 +mois).

Réduction de la dose chez les patients atteints de LMC-PC

Dans l'essai de phase 2, les réductions de doses étaient recommandées après la survenue d'événements indésirables. Par ailleurs, en octobre 2013, de nouvelles recommandations concernant une réduction de dose prospective chez tous les patients atteints de LMC-PC en l'absence d'événements indésirables ont été introduites dans cet essai en vue de réduire le risque d'événements vasculaires occlusifs.
Avec un suivi minimum de 48 mois, et environ 2 ans après la recommandation d'une réduction de dose prospective, il restait 110 patients atteints de LMC-PC. Une majorité de ces patients inclus (82/110 patients ; 75%) recevait 15 mg à leur dernière dose, tandis que 24/110 patients (22%) recevaient 30 mg et 4/110 (4%) recevaient 45 mg.

Tolérance
Dans l'essai de phase 2, 86 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR à une dose de 45 mg, 45 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR après réduction de la dose à 30 mg, principalement en raison d'événements indésirables.
Des événements vasculaires occlusifs se sont produits chez 44 de ces 131 patients. La plupart de ces événements se sont produits à la dose à laquelle le patient a obtenu une MCyR; moins d'événements se sont produits après une réduction de dose.

Tableau 10 : Premiers événements indésirables vasculaires occlusifs chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR à 45 mg ou 30 mg (extraction des données le 7 avril 2014)

	Dose la plus récente à l'apparition du premier événement vasculaire occlusif		
	45 mg	**30 mg**	**15 mg**
Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 86)	19	6	0
Patients ayant obtenu une MCyR à 30 mg (N = 45)	1	13	5

Le délai médian d'apparition des premiers événements occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de 329, 537 et 481 jours, respectivement. Après ajustement pour l'exposition, l'incidence des premiers

6,0 mois (intervalle : 1,8 à ~~47,4+~~ 59,6 mois), et 3,2 mois (intervalle : 1,8 à 12,8~~+~~ mois).
[...]

Réduction de la dose chez les patients atteints de LMC-PC

Dans l'essai de phase 2, les réductions de doses étaient recommandées après la survenue d'événements indésirables. Par ailleurs, en octobre 2013, de nouvelles recommandations concernant une réduction de dose prospective chez tous les patients atteints de LMC-PC en l'absence d'événements indésirables ont été introduites dans cet essai en vue de réduire le risque d'événements vasculaires occlusifs.
Avec un suivi minimum de 48 mois, et environ 2 ans après la recommandation d'une réduction de dose prospective, il restait 110 patients atteints de LMC-PC. Une majorité de ces patients inclus (82/110 patients ; 75%) recevait 15 mg à leur dernière dose, tandis que 24/110 patients (22%) recevaient 30 mg et 4/110 (4%) recevaient 45 mg. Au moment de l'initiation de la fin de l'étude (suivi minimum de 64 mois et plus de 3 ans après la recommandation d'une réduction de dose prospective), il restait 99 patients atteints de LMC-PC parmi lesquels 77 patients (78%) recevaient 15 mg à leur dernière dose dans l'étude.

Tolérance
Dans l'essai de phase 2, 86 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR à une dose de 45 mg, 45 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR après réduction de la dose à 30 mg, principalement en raison d'événements indésirables.
Des événements vasculaires occlusifs se sont produits chez 44 de ces 131 patients. La plupart de ces événements se sont produits à la dose à laquelle le patient a obtenu une MCyR; moins d'événements se sont produits après une réduction de dose.

Tableau 10 : Premiers événements indésirables vasculaires occlusifs chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR à 45 mg ou 30 mg (extraction des données le 7 avril 2014)

	Dose la plus récente à l'apparition du premier événement vasculaire occlusif		
	45 mg	**30 mg**	**15 mg**
Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 86)	19	6	0
Patients ayant obtenu une MCyR à 30 mg (N = 45)	1	13	5

Le délai médian d'apparition des premiers événements occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de ~~329, 537~~ 351, 611 et ~~481~~ 605 jours, respectivement. Après ajustement pour l'exposition, l'incidence des

événements occlusifs artériels était supérieure au cours des 2 premières années de suivi et a décliné après diminution de l'intensité de la dose (après recommandation d'une diminution de dose prospective). Des facteurs autres que la dose peuvent également contribuer à ce risque d'occlusion artérielle.

Efficacité
Des données préliminaires issues de l'essai de phase 2 sont disponibles concernant le maintien de la réponse (MCyR et MMR) chez les patients atteints de LMC-PC pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre, quelqu'en soit le motif. Le tableau 11 présente ces données pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 45 mg ; des données similaires sont disponibles pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 30 mg.
La majorité des patients pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre a maintenu sa réponse (MCyR et MMR) pendant la durée du suivi actuellement disponible. Une partie des patients n'a pas eu de réduction de dose, conformément à l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

Tableau 11 : Maintien de la réponse chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR ou une MMR à la dose de 45 mg (extraction des données le 3 août 2015)

	Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 86)		**Patients ayant obtenu une MMR à 45 mg (N = 63)**	
	Nombre de patients	**MCyR maintenue**	**Nombre de patients**	**MMR maintenue**
Aucune réduction de dose	19	13 (68%)%	18	11 (61%)%
Réduction de dose à 30 mg uniquement	14	13 (93%)%	5	3 (60%)%
Réduction à 30 mg ≥ 3 mois	11	10 (91%)%	3	2 (67%)%
Réduction à 30 mg ≥ 6 mois	10	9 (90%)%	3	2 (67%)%
Réduction à 30 mg ≥ 12 mois	8	7 (88%)%	3	2 (67%)%
Réduction à 15 mg ≥ 18 mois	7	6 (86% %)	2	2 (100% %)
Réduction à 15 mg ≥ 24 mois	1	1 (100% %)	--	--
Réduction à 15 mg ≥ 36 mois	1	1 (100% %)	--	--
Toute réduction de dose à 15 mg	53	52 (98%)%	40	36 (90%)%
Réduction à 15 mg	50	50 (100%)%	39	36 (92%)%

premiers événements occlusifs artériels était supérieure au cours des 2 premières années de suivi et a décliné après diminution de l'intensité de la dose (après recommandation d'une diminution de dose prospective). Des facteurs autres que la dose peuvent également contribuer à ce risque d'occlusion artérielle.

Efficacité
Des données~~préliminaires~~ issues de l'essai de phase 2 sont disponibles concernant le maintien de la réponse (MCyR et MMR) chez les patients atteints de LMC-PC pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre, quelqu'en soit le motif. Le tableau 11 présente ces données pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 45 mg ; des données similaires sont disponibles pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 30 mg.
La majorité des patients pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre a maintenu sa réponse (MCyR et MMR) pendant la durée du suivi actuellement disponible. Une partie des patients n'a pas eu de réduction de dose, conformément à l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

Tableau 11 : Maintien de la réponse chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR ou une MMR à la dose de 45 mg (extraction des données le 3 août 2015 6 février 2017)

	Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 86)		**Patients ayant obtenu une MMR à 45 mg (N = 63)**	
	Nombre de patients	**MCyR maintenue**	**Nombre de patients**	**MMR maintenue**
Aucune réduction de dose	19	13 (68~~%)%~~ %)	18	11 (61~~%)%~~ %)
Réduction de dose à 30 mg uniquement	~~14~~ 15	13 ~~(93%)%~~ 87%)	5	3 (60~~%)%~~ %)
Réduction à 30 mg ≥ 3 mois	~~11~~ 12	10 ~~(91%)%~~ 83%)	3	2 (67~~%)%~~ %)
Réduction à 30 mg ≥ 6 mois	~~10~~ 11	9 ~~(90%)%~~ 82%)	3	2 (67~~%)%~~ %)
Réduction à 30 mg ≥ 12 mois	8	7 (88~~%)%~~ %)	3	2 (67~~%)%~~ %)
Réduction à ~~15~~ 30 mg ≥ 18 mois	7	6 (86%)	2	2 (100% ~~%)~~)
Réduction à ~~15~~ 30 mg ≥ 24 mois	~~1~~ 6	~~1~~6 (100% %)	2	~~–~~ 2 (100%)
Réduction à ~~15~~ 30 mg ≥ 36 mois	1	1 (100% ~~%)~~)	--	--
Toute réduction de dose à 15 mg	~~53~~ 52	~~52~~ 51 (98~~%)%~~ %)	40	36 (90~~%)%~~ %)

≥ 3 mois				
Réduction à 15 mg ≥ 6 mois	47	47 (100%)%	37	35 (95%)%
Réduction à 15 mg ≥ 12 mois	42	42 (100%)%	32	31 (97%)%
Réduction à 15 mg ≥ 18 mois	35	35 (100% %)	26	26 (100% %)
Réduction à 15 mg ≥ 24 mois	5	5 (100% %)	3	3 (100% %)
Réduction à 15 mg ≥ 36 mois	2	2 (100% %)	--	--

L'activité anti-leucémique d'Iclusig a également été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I avec escalade de dose, dans laquelle 65 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ont été inclus ; l'étude est toujours en cours. Sur les 43 patients atteints de LMC-PC, 31 ont obtenu une MCyR avec une durée médiane du suivi de 42,5 mois (intervalle : 1,7 à 59,1 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude, 22 patients atteints de LMC-PC avaient obtenu une MCyR (la durée médiane de la MCyR n'avait pas été atteinte).

Réduction à 15 mg ≥ 3 mois	~~50~~ 49	~~50~~ 49 (100%)~~%~~ %)	39	36 (92%)~~%~~ %)
Réduction à 15 mg ≥ 6 mois	47	47 (100%)~~%~~ %)	37	35 (95%)~~%~~ %)
Réduction à 15 mg ≥ 12 mois	~~42~~ 44	~~42~~ 44 (100%)~~%~~ %)	~~32~~ 34	~~31~~ 33 (97%)~~%~~ %)
Réduction à 15 mg ≥ 18 mois	~~35~~ 38	~~35~~ 38 (100% ~~%)~~)	~~26~~ 29	~~26~~ 29 (100% ~~%)~~)
Réduction à 15 mg ≥ 24 mois	~~5~~ 32	~~5~~ 32 (100% ~~%)~~	~~3~~ 23	~~3~~ 23 (100% ~~%)~~)
Réduction à 15 mg ≥ 36 mois	~~2~~ 8	~~2~~ 8 (100% ~~%)~~)	– 4	~~–~~4 (100%)

L'activité anti-leucémique d'Iclusig a également été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I avec escalade de dose, dans laquelle 65 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ont été inclus ; l'étude est ~~toujours en cours.~~ terminée. Sur les 43 patients atteints de LMC-PC, 31 ont obtenu une MCyR avec une durée médiane du suivi de ~~42~~ 55,5 mois (intervalle : 1,7 à ~~59,1~~ 91,4 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude, ~~22~~ 25 patients atteints de LMC-PC avaient obtenu une MCyR (la durée médiane de la MCyR n'avait pas été atteinte).